



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**L'impiego delle small molecule drugs nel
trattamento della rettocolite ulcerosa:
l'esperienza dell'IBD Unit di Ancona**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Benedetti

Tesi di Laurea di:
Martina Senzacqua

Correlatore: Dott.ssa
Claudia Quatraccioni

A.A. 2021/2022

Abstract

Una nuova opzione terapeutica per i pazienti con rettocolite ulcerosa è rappresentata dalle small molecule drugs (SMDs), in particolare dal tofacitinib, primo della sua classe ad essere stato approvato dall'EMA (2018) per il trattamento di questa malattia infiammatoria cronica intestinale. La via JACK-STAT ha un ruolo importante sia nell'immunità innata che nell'immunità adattativa e il tofacitinib, inibitore delle Janus Chinasi (JAKs), grazie alla sua modalità di azione è in grado di modulare l'infiammazione e la risposta immune. I farmaci biologici hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico delle malattie infiammatorie croniche intestinali, ma presentano dei limiti in termini di efficacia, sicurezza e compliance ed è per questo che la ricerca si è sempre più interessata alle SMDs, che sembrano presentare numerosi vantaggi, tra cui sicuramente la modalità di somministrazione orale e la maneggevolezza.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del tofacitinib nella reale pratica clinica. Sono stati presi in considerazione dati provenienti da 8 pazienti affetti da rettocolite ulcerosa afferenti all'IBD Unit dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona.

Ciò che emerge dai risultati di questo studio è che il tofacitinib risulta essere un farmaco efficace e maneggevole nella maggior parte dei pazienti, mostrando inoltre un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Rapido ed efficace soprattutto nel migliorare la sintomatologia dei pazienti, nel risolvere il sanguinamento rettale e nel migliorare le condizioni generali e la qualità di vita. La riduzione del Mayo clinico mediano già dopo 8 settimane di trattamento (7 vs 2,5) è statisticamente significativa ($p=0,028$), così come lo è la riduzione del Mayo totale (9,5 vs 4,5, $p=0,036$). La risposta viene mantenuta nel tempo, comportando successivamente anche un miglioramento endoscopico e laboratoristico. Un dato importante è quello che ricaviamo dai questionari IBDQ-32 che mostrano un miglioramento progressivo della qualità di vita statisticamente significativo ($p=0,007$) e che si riscontra anche a lungo termine.

INDICE

1	INTRODUZIONE	1
1.1	LA RETTOCOLITE ULCEROSA	2
1.1.1	Epidemiologia	3
1.1.2	Fattori di rischio	4
1.1.3	Eziopatogenesi	7
1.1.4	Clinica e complicanze	10
1.1.5	Diagnosi	13
1.1.6	Indici di attività clinica o endoscopica di malattia	19
1.1.7	Terapia	25
1.2	IMPIEGO DELLE SMDs NELLA RCU: TOFACITINIB	34
1.2.1	Farmacodinamica	35
1.2.2	Farmacocinetica	37
1.2.3	Studi clinici e approvazione	38
1.2.4	Nella pratica clinica	42
2	STUDIO CLINICO	52
2.1	Obiettivo dello studio	52
2.2	Pazienti e metodi	52
2.2.1	Disegno di studio e raccolta dati	52
2.2.2	Modalità di somministrazione del farmaco e follow-up	53
2.2.3	Outcomes	54
2.3	Analisi statistica	55
2.4	Risultati	55
2.4.1	Caratteristiche dei pazienti	55
2.4.2	Efficacia alla VIII settimana di trattamento	57
2.4.3	Efficacia dopo l'VIII settimana di trattamento	58

2.4.4	Sicurezza	62
2.5	Limiti dello studio	62
2.6	Discussione	62
2.7	Conclusioni	65
3	Bibliografia e sitografia	66
4	Allegati.....	71
4.1	Questionario sulla qualità della vita di pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBDQ)	71

INDICE DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

Figura 1: Fenotipi della RCU secondo la classificazione di Montreal [2].	2
Figura 2: Incidenza della RCU nei vari Paesi del mondo [11].	4
Figura 3: Interazione tra i vari fattori nello sviluppo delle IBD [12].	5
Figura 4: Panoramica del sistema immunitario intestinale nell'intestino sano e nella RCU [2].	10
Figura 5: Ruolo della calprotectina fecale nel predire la recidiva clinica nella RCU [23].	15
Figura 6: Visione a medio ingrandimento della mucosa colica nella RCU [14].	18
Figura 7: Correlazione tra le caratteristiche endoscopiche ed istologiche della RCU [1].	18
Figura 8: Reperti endoscopici in condizione di mucosa sana e RCU nei vari stadi di gravità (classificazione Mayo score endoscopico) [29].	23
Figura 9: Algoritmo Treat-to-Target proposto per la RCU [33].	28
Figura 10: Algoritmo di approccio al trattamento suggerito per la RCU [1].	32
Figura 11: Meccanismo di attivazione del pathway JAK-STAT [39].	36
Figura 12: Meccanismo d'azione del Tofacitinib. Tofacitinib lega le JAKs e previene la fosforilazione e la conseguente traslocazione di STATs all'interno del nucleo [45].	37
Figura 13: Studi clinici OCTAVE che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del Tofacitinib per il trattamento della RCU [40].	39
Tabella 1: Mayo score totale per la valutazione dello stadio della RCU [27, 28].	21
Tabella 2: Decodifica del Mayo score totale [27].	22
Tabella 3: Decodifica del Mayo score clinico [27].	22
Tabella 4: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [28].	24
Tabella 5: Differenze tra i farmaci biologici e le SMDs [39].	35
Tabella 6: Risultati dell'efficacia del Tofacitinib negli studi clinici OCTAVE in pazienti con RCU [40].	41
Tabella 12: Raccomandazioni per il monitoraggio clinico dei pazienti trattati con Tofacitinib [47].	44
Tabella 7: Aggiustamento della dose per compromissione epatica [51].	45
Tabella 8: Aggiustamento della dose per compromissione renale [51].	45

Tabella 9: Aggiustamento della dose per bassi valori di emoglobina [51].....	46
Tabella 10: Aggiustamento della dose per bassi valori alla conta linfocitaria [51].....	46
Tabella 11: Aggiustamento della dose per bassi valori di neutrofilo [51].....	47
Tabella 13: Outcomes di sicurezza durante gli studi clinici per la valutazione del Tofacitinib nella RCU [47].	50
Tabella 15: Riassunto caratteristiche dei pazienti in trattamento con tofacitinib.....	56
Tabella 16: Valutazione dei pazienti a T0 e a T1. *Differenza statisticamente significativa con P value <0,05.....	58

1 INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), note anche come Inflammatory Bowel Diseases (IBD), sono patologie infiammatorie del tratto gastrointestinale ad andamento cronico ricorrente ed eziologia sconosciuta. All'interno di questo gruppo le entità nosologiche definite sono: la Rettocolite Ulcerosa (RCU), nella quale l'infiammazione è confinata alla mucosa e alla sottomucosa, è continua e colpisce esclusivamente il colon e la Malattia di Crohn (MC), nella quale la flogosi è transmurale, ha carattere di segmentarietà e può colpire qualsiasi tratto dell'apparato gastroenterico (dalla cavità orale al canale anale). In circa il 10-15% dei casi la flogosi interessa il colon e 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 LA RETTOCOLITE ULCEROSA

La rettocolite ulcerosa, descritta per la prima volta nel 1859, è una delle due principali forme di IBD [1]. È una malattia cronica e idiopatica che origina dal retto e tipicamente si estende in senso prossimale ai segmenti del colon, in maniera continua, confluyente e concentrica [2, 3]. L'infiammazione è tipicamente confinata agli strati più superficiali della mucosa intestinale [4].

In base all'estensione del coinvolgimento del colon alla presentazione la RCU può essere classificata, in accordo con la classificazione di Montreal (Fig.1), in:

- proctite ulcerosa (30-60% dei casi all'esordio)
- colite ulcerosa sinistra (16-45% dei casi all'esordio)
- pancolite ulcerosa (14-35% dei casi all'esordio).

L'estensione del coinvolgimento può variare, oltre che tra i diversi pazienti, anche nel singolo paziente nel corso dell'evoluzione della malattia. Nei pazienti che inizialmente presentano un coinvolgimento limitato del colon, la malattia si può estendere prossimalmente e questo succede in circa il 10-19% dei casi dopo 5 anni e in circa il 28% dopo 10 anni [2].

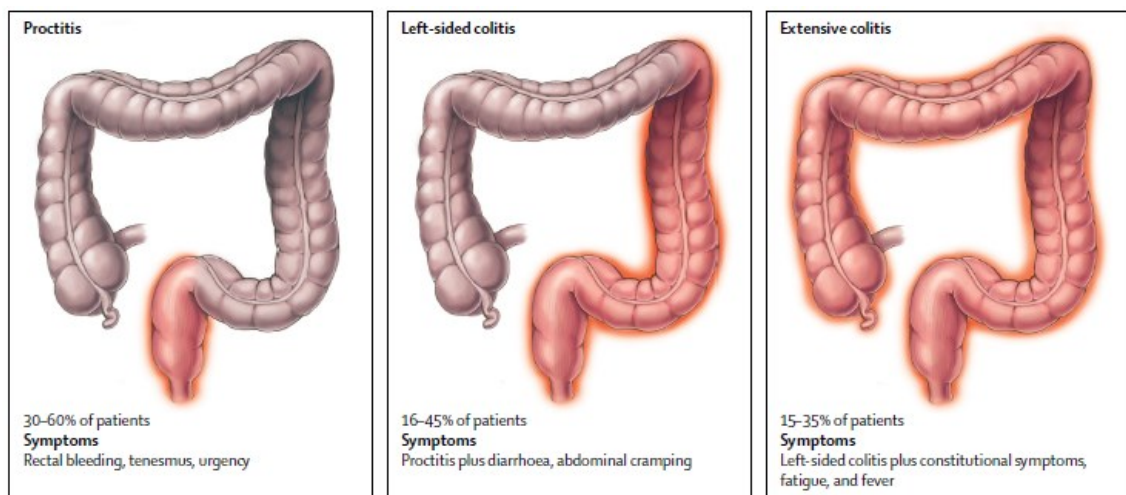


Figura 1: Fenotipi della RCU secondo la classificazione di Montreal [2].

Sebbene il coinvolgimento rettale sia ben noto come tipico reperto endoscopico della RCU, nella pratica abituale è possibile riscontrare anche distribuzioni atipiche della malattia, come per esempio la RCU *rectal-sparing*, in cui si ha risparmio del retto e la *backwash ileitis*, caratterizzata da infiammazione dell'ileo terminale. La RCU *rectal-sparing* può essere trovata nei pazienti con RCU durante il trattamento e, sebbene non comunemente, anche alla diagnosi iniziale. Mentre, fino al 35% dei pazienti con RCU può sviluppare una *backwash ileitis*, soprattutto correlata a colangite sclerosante primitiva [5, 6]. Riconoscere queste presentazioni atipiche è importante perché possono portare a diagnosi errate.

1.1.1 Epidemiologia

La RCU presenta un pattern d'incidenza bimodale, con un picco principale di esordio tra i 15 e i 30 anni e un secondo minor picco tra i 50 e i 70 anni, anche se può presentarsi a tutte le età. In alcuni casi la diagnosi viene effettuata in età pediatrica, al di sotto dei 16 anni di età. Entrambi i sessi risultano essere colpiti dalla malattia, senza predominanza di genere [7, 8].

L'incidenza e la prevalenza della RCU sono aumentate nel tempo in tutto il mondo. L'incidenza più alta è stata riportata in nord Europa con 24,3 casi per 100.000 abitanti, a seguire il Canada e l'Australia. Anche la prevalenza più alta è stata riportata in Europa con 505 casi per 100.000 abitanti [8, 9]. All'interno dell'Europa stessa esiste una differenza tra i vari Paesi: sembrano essere più colpiti quelli localizzati più a nord e a ovest, rispetto a quelli localizzati più a est [10]. L'incidenza della RCU è molto più bassa nei Paesi in via di sviluppo rispetto a quelli più sviluppati, ma dati emergenti rivelano un aumento dell'incidenza proprio nei Paesi in via di sviluppo [11].

La Scandinavia e il Canada hanno la più alta incidenza di IBD pediatriche [1].

Secondo AMICI onlus¹, in Italia il numero di nuovi casi all'anno è compreso tra 6 e 8 su 100.000 abitanti e si può calcolare che in Italia ci siano tra i 60 e i 100.000 casi di RCU, con una distribuzione sostanzialmente equilibrata tra i sessi.

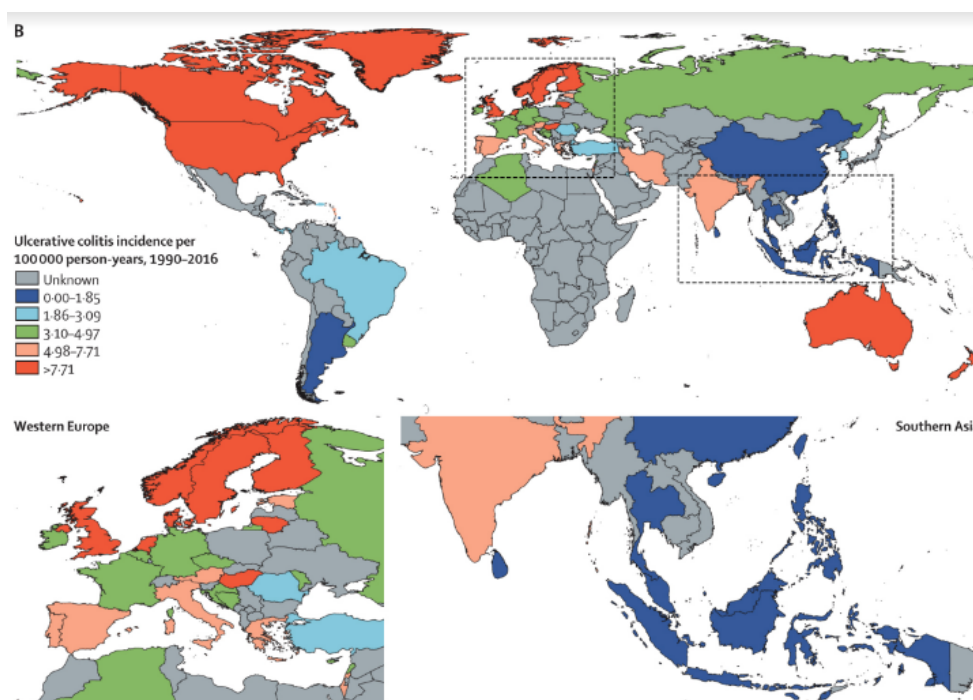


Figura 2: Incidenza della RCU nei vari Paesi del mondo [11].

1.1.2 Fattori di rischio

Le IBD sono patologie complesse in cui entrano in gioco molti fattori (Fig.3), tra cui: la disregolazione del sistema immunitario, le alterazioni del microbiota, la suscettibilità genetica e i fattori ambientali. Ma nessun fattore da solo è sufficiente per spiegare lo sviluppo di queste patologie [1, 12].

¹ Associazione Nazionale per le malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

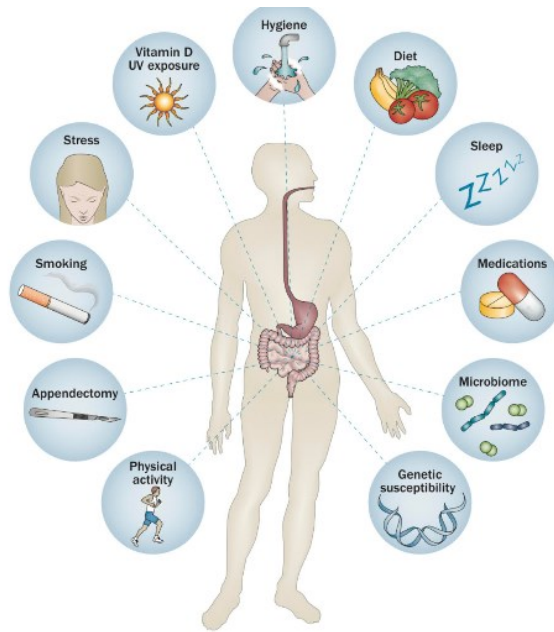


Figura 3: Interazione tra i vari fattori nello sviluppo delle IBD [12].

Familiarità

Il ruolo di una predisposizione genetica è supportato dall'osservazione che il 4-20% dei pazienti con MICI presentano una familiarità per malattia infiammatoria cronica intestinale. In particolare, l'8-14% dei pazienti affetti da RCU presenta familiarità per una IBD, più comunemente proprio per RCU [12] e i parenti di primo grado hanno un rischio 4 volte più alto di sviluppare la malattia [2]. Il rischio è aumentato anche nei parenti di secondo e terzo grado (IRR 1.85 nel primo caso e IRR di 1.51 nel secondo caso) [3]. Tale rischio sembra essere ancora più elevato in alcuni gruppi etnici, quali ad esempio gli ebrei [2].

Genetica

Studi sul genoma hanno identificato, ad oggi, 200 loci di rischio per lo sviluppo di IBD. Tra i loci associati a una maggior suscettibilità di sviluppare RCU troviamo gli antigeni HLA e geni che hanno funzione di barriera come i geni *HNF4A*, *CDH1*, *ECM1* e *LAMB1*² [2, 13]:

- *CDH1*, codifica per la E-caderina che è una componente fondamentale delle giunzioni aderenti dell'epitelio intestinale.
- *HNF4A* è un recettore nucleare coinvolto in numerosi processi di sviluppo epiteliale. La perdita di *HNF4A* determina la delocalizzazione della caderina e la destabilizzazione delle giunzioni della cellula con conseguente aumento della permeabilità.
- *ECM1* è coinvolto nella differenziazione cutanea e nella regolazione dei T-helper2.
- *LAMB1*: codifica per la subunità $\beta 1$ della laminina che si trova nelle membrane intestinali. Nella RCU l'espressione delle laminine risulta ridotta [10].

Tuttavia, la genetica da sola riesce a spiegare soltanto il 7,5% dei casi [2].

Fattori ambientali

Le IBD sembrano emergenti nelle nazioni che si stanno occidentalizzando, come la Cina, la Corea del Sud, l'India, il Libano, l'Iran, il Nord Africa, enfatizzando l'importanza dei fattori ambientali nella patogenesi della malattia [14]. È interessante inoltre notare che i figli di persone emigrate da un'area a bassa prevalenza a una ad alta prevalenza hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare la malattia rispetto agli immigrati stessi, e questo suggerisce come i fattori ambientali, soprattutto nella prima infanzia, influiscono sullo sviluppo del sistema immunitario e del microbiota e quindi sullo sviluppo della RCU [4].

² *HNF4A*: hepatocyte nuclear factor 4 α . *CDH1*: cadherin 1. *ECM1*: extracellular matrix protein 1. *LAMB1*: laminin subunit $\beta 1$.

Sebbene il fumo di sigaretta sia un importante fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di malattia di Crohn, non è considerato tale per la RCU [15]. Infatti, il fumo di sigaretta sembra essere un fattore protettivo nei confronti della malattia, riducendone anche la severità [3]. I meccanismi alla base non sono completamente noti [1], tuttavia potrebbero essere legati a effetti che il fumo ha sulla permeabilità intestinale, sulla produzione di citochine e sulla coagulazione microvascolare.

Ex fumatori hanno un rischio di circa il 70% più alto di sviluppare la malattia, soprattutto nei primi due anni dopo l'interruzione, che è spesso più estesa e refrattaria alla terapia se comparata agli individui che non hanno mai fumato [3].

Altri

L'appendicectomia sembra conferire un effetto protettivo, specialmente quando eseguita per appendicite acuta in pazienti giovani.

Farmaci, come contraccettivi orali, terapia sostitutiva ormonale, FANS, sono stati tutti associati a un aumentato rischio di sviluppare RCU, mentre l'esposizione ad antibiotici no [2].

1.1.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi esatta delle IBD non è conosciuta, ma sicuramente si tratta di patologie multifattoriali. Attualmente si ritiene che le alterazioni genetiche conferiscano la predisposizione allo sviluppo di queste malattie e in particolare all'interazione tra fattori esogeni (quasi il contenuto luminale, la flora intestinale, ma anche il fumo ed enteropatogeni) ed endogeni (quale la funzione immunitaria) in modo da indurre l'attivazione cronica del sistema immunitario mucosale. I geni coinvolti nella predisposizione genetica determinano un difetto della funzione della barriera epiteliale intestinale e dell'immunità innata e di conseguenza interazioni abnormi e alterate con la flora microbica intestinale.

Il corretto funzionamento della barriera epiteliale intestinale, della risposta immunitaria e la corretta composizione del microbiota intestinale sono infatti fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi intestinale. Una loro alterazione, che può avvenire a vari livelli, può interrompere l'omeostasi e portare allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio alla base della RCU [1, 16].

Alterata funzione di barriera

La mucosa del tratto gastrointestinale è esposta a milioni di antigeni che derivano dal cibo, dall'ambiente e dal microbiota intestinale. Lo strato più esterno della mucosa è ricoperto da uno spesso strato di mucina che rappresenta la prima linea di difesa dell'intestino. Non è soltanto una barriera fisica di separazione tra gli antigeni e le cellule del sistema immunitario intestinale, ma possiede anche proprietà antimicrobiche. Nella RCU la sintesi e la secrezione di mucina sono alterate. Questo determina un danno all'epitelio che porta ad un aumento della permeabilità della mucosa ad antigeni presenti nel lume intestinale con conseguente stimolazione del sistema immunitario [8]. Questa compromissione della funzione di barriera può essere dovuta ad un difetto genetico primario, ma può anche essere dovuta a fattori ambientali, compresi i cambiamenti del microbiota [1].

Diversi geni che regolano la morfogenesi epiteliale, la stabilità delle giunzioni aderenti e della membrana basale sono riconosciuti come geni di suscettibilità specifici per la RCU, ad indicare il fatto che esiste una predisposizione genetica sulla quale possono agire ulteriori stimoli dannosi a far precipitare il quadro di colite [10]. Inoltre, in pazienti con RCU l'espressione del PPAR- γ^3 , un regolatore negativo dell'infiammazione NF-kB dipendente, risulta essere ridotta a livello della barriera epiteliale, suggerendo un nesso causale [2].

³ PPAR- γ : recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi

Microbiota

Sebbene ci siano poche prove a sostegno di ciò, è stato ipotizzato che alterazioni nella composizione del microbiota intestinale potrebbero portare allo sviluppo di RCU [7]. Lo sviluppo di questa patologia non sembra essere correlato a uno specifico batterio, ma è stato evidenziato che nel suo sviluppo sia implicata una riduzione della diversità del microbiota intestinale (disbiosi). Diversi batteri, sia noti che non classificati, possono interferire con la diversità del microbiota. Rispetto agli individui sani, i pazienti con RCU hanno meno *Bacteroides* e *Clostridium subcluster XIVab*, nonché una minore concentrazione di acidi organici. La mucosa infiammata mostra meno *Firmicutes* (es: *Enterococcus*) e più *Proteobatteri* (es: *Escherichia-Shigella*) rispetto ai controlli sani [17]. Tuttavia, non è chiaro se questa disbiosi sia una causa o un effetto dell'infiammazione mucosale [2]. Infatti, contrariamente alla colite indotta da *Clostridium Difficile*, la semplice sostituzione di un microbiota "malato" con un microbiota "sano" con un singolo trapianto fecale non induce la cura nei pazienti con RCU, ma gli studi hanno dimostrato che la remissione può essere ottenuta, in un numero limitato di pazienti con RCU, mediante ripetuti trapianti fecali. Ed è interessante notare che i pazienti che hanno ottenuto la remissione sono stati caratterizzati da un aumento significativo della diversità del microbiota [18, 19].

Risposta immunitaria

A livello della lamina propria della mucosa intestinale si osserva un aumento di cellule dendritiche attivate e mature con aumentata espressione dei Toll-like receptor 2 e 4, ma non è chiaro se questo sia una causa o una conseguenza dell'infiammazione [2, 7]. Nei pazienti con RCU, sembra esserci inoltre una risposta immunitaria atipica mediata dai T-helper, in particolare Th2, che esercitano una risposta citotossica verso le cellule epiteliali. Altri fattori della risposta immune che entrano in gioco sono: TNF-alfa, IL13 e le cellule Natural Killer [7].

Le cellule linfoidi innate (ILCs) potrebbero avere un ruolo centrale nella patogenesi delle IBD e in particolare le ILC3 sembrano essere i principali mediatori dell'infiammazione intestinale cronica (Fig. 4). Le cellule linfoidi innate, isolate da pazienti con RCU in fase attiva, mostrano un'aumentata espressione di recettori per le citochine e fattori di trascrizione [2].

Tra i sintomi possiamo aggiungere anche urgenza, incontinenza, astenia, presenza di muco nelle feci, evacuazioni notturne, discomfort addominale e dolore addominale (anche se questo è più caratteristico del Crohn). Febbre e calo ponderale possono essere presenti in caso di rettocolite severa. I sintomi associati generalmente riflettono la severità e l'estensione della malattia: i pazienti con proctite possono presentare prevalentemente urgenza e sensazione di svuotamento incompleto, mentre i pazienti con pancolite in genere si presentano con diarrea, presenza di sangue nelle feci e dolore addominale. A volte, i pazienti con proctite o coinvolgimento del colon sinistro possono soffrire di stipsi paradossa [2].

L'andamento dei sintomi è solitamente cronico e ricorrente, caratterizzato dall'alternarsi di fasi di riacutizzazione e di remissione. Infatti, sebbene la RCU possa esordire in forma acuta, i sintomi solitamente sono presenti da settimane o mesi e in genere i pazienti sperimentano periodi di remissione spontanea e successive ricadute. I fattori che tipicamente aggravano la patologia sono la cessazione dell'abitudine tabagica e l'uso di FANS [7, 14]. La cronicità dei sintomi è quindi un fattore che va considerato nell'anamnesi del paziente: l'insorgenza di sintomi in acuto o una loro breve durata devono far pensare anche ad altre cause di rettorragia, dolore e tenesmo, come una colite infettiva o un'ischemia intestinale, che andrebbero escluse prima di fare diagnosi di RCU [1].

Tra i fattori di rischio per una malattia più aggressiva o complicata troviamo:

- Insorgenza prima dei 40 anni
- Pancolite
- Assenza di guarigione endoscopica mentre il paziente è in remissione clinica
- Ulcere profonde al controllo endoscopico
- Elevata concentrazione di p-ANCA [2].

Possono essere presenti anche manifestazioni extraintestinali nel 10-30% dei pazienti con RCU [7] e fino a un quarto dei pazienti possono avere sintomi extraintestinali già prima della diagnosi di IBD [2].

La manifestazione extraintestinale più frequente in caso di RCU è l'artrite (21%), che può essere assiale o periferica e può colpire sia le piccole sia le grandi articolazioni. La presenza e l'estensione dell'artrite e delle artralgie spesso correla con il grado di attività dell'infiammazione intestinale. Oltre al sistema scheletrico possono essere colpiti anche altri organi e apparati e quindi si possono avere manifestazioni:

- Epatobiliari: colangite sclerosante primitiva e l'epatite autoimmune
- Oculari: uveite ed episclerite
- Orali: stomatite aftosa
- Cutanee: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoriasi [20].

La colangite sclerosante primitiva e il pioderma gangrenoso sono più comuni nella RCU che nel Crohn. Il rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti con IBD è aumentato di 3-4 volte rispetto alla popolazione generale, ed è più alto nelle fasi di riacutizzazione di malattia [2].

All'esame obiettivo possono essere rilevati segni di anemia (es: pallore), manifestazioni extraintestinali (cutanee, oculari) e dolorabilità addominale alla palpazione. Distensione addominale e timbro timpanico alla percussione possono essere indicativi di una dilatazione del colon, da valutare meglio tramite esame radiologico. Durante l'esplorazione rettale, può essere rilevata la presenza di sangue e possono essere osservate fissurazioni e lesioni cutanee nella regione anale dovute all'irritazione da alvo multiplo e diarroico. La presenza di fistole anali o perianali dovrebbe far sorgere il sospetto di malattia di Crohn più che di RCU [2, 20].

Visti i sintomi gastrointestinali, la RCU entra in diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche, tra cui:

- Coliti infettive: batteriche, virali, fungine e da Clostridium Difficile
- Colite ischemica
- SCAD: colite segmentaria associata a diverticolite
- Colite indotta da radiazioni
- Colite indotta da farmaci, tra cui soprattutto FANS
- Malattia di Crohn

- Malattie trasmesse sessualmente (soprattutto in pazienti con proctite): Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, herpes
- In caso di sola diarrea senza sangue, la RCU entra in diagnosi differenziale con la celiachia, colite microscopica, intolleranza al lattosio o ad altri alimenti, sindrome dell'intestino irritabile [2].

Le complicanze più frequenti della colite ulcerosa sono invece rappresentate dal megacolon tossico (quadro di dilatazione del colon che necessita d'intervento chirurgico d'urgenza) e dall'adenocarcinoma colico.

I pazienti con RCU possono sviluppare negli anni danni strutturali e funzionali del colon come stenosi, dismotilità e disfunzione anorettale [2]. Inoltre, è stato dimostrato che l'infiammazione cronica promuove lo sviluppo del cancro del colon [1], i pazienti con colite estesa hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma del colon retto, mentre i pazienti con proctite hanno un rischio simile alla popolazione generale. I pazienti con colite sinistra hanno un rischio intermedio, tuttavia il loro rischio si avvicina a quello dei pazienti con colite estesa a mano a mano che aumenta il tempo di durata della malattia [3]. Tutte le linee guida raccomandano colonscopie di screening o di sorveglianza 8 anni dopo l'esordio della pancolite o 12-15 anni dopo l'esordio della colite sinistra per valutare l'estensione della malattia e altri fattori di rischio endoscopici. Questa raccomandazione è particolarmente evidenziata nei pazienti con storia familiare, età insorgenza più giovane e/o comorbidità, come la colangite sclerosante primitiva [1].

1.1.5 Diagnosi

La diagnosi di RCU si basa sulla combinazione delle manifestazioni cliniche, dei test di laboratorio, del quadro endoscopico, istologico e radiologico e sull'esclusione di diagnosi alternative. Tutti i pazienti con possibile RCU dovrebbero effettuare una valutazione delle feci, con esame colturale e test per il *Clostridium Difficile*⁴, per individuare o escludere un'eventuale sovrainfezione batterica, che può manifestarsi con la stessa clinica.

⁴ Il Clostridium Difficile è un importante fattore che incide sulle riacutizzazioni e inoltre aumenta il rischio di chirurgia e di mortalità. (2)

L'esclusione di cause infettive deve essere effettuata non solo alla diagnosi, ma anche in caso di riacutizzazione [1, 2, 21].

Test di laboratorio

Dal punto di vista degli esami di laboratorio non ci sono marker specifici di malattia [4], ma per comprendere la severità del quadro andrebbero valutati:

- Emocromo

L'anemia sideropenica è la manifestazione extra-intestinale più frequente nelle IBD; la presenza di leucocitosi può essere indice di attività di malattia.

- Assetto marziale

Nell'anemia sideropenica ci permette di valutare il deficit di ferro e la necessità di correzione. Secondo le linee guida ECCO, in presenza di evidenza biochimica o clinica d'infiammazione, si parla di anemia da infiammazione cronica quando la ferritina sierica $> 100 \mu\text{g/L}$ e la saturazione della transferrina è $< 20\%$. Se il livello di ferritina è tra 30 e $100 \mu\text{g/L}$, è probabile che vi sia una combinazione tra vera carenza di ferro e anemia da infiammazione cronica.

- Albumina

L'ipoalbuminemia è indice di malattia più severa e può predire una scarsa risposta ai biologici e un aumento del rischio di chirurgia [2].

- Proteina C Reattiva (PCR)

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. Tuttavia non è il marker più sensibile e specifico per valutare lo stato infiammatorio intestinale. In caso di colite lieve o proctite, la calprotectina risulta essere più sensibile [21].

- Calprotectina Fecale

La calprotectina fecale è una glicoproteina rilasciata dai granulociti neutrofili. Il suo dosaggio nelle feci correla dunque con l'aumento dei neutrofili nell'intestino e con il grado d'infiammazione intestinale. L'uso di tale marker è quindi utile per escludere una IBD, poiché i pazienti che hanno una bassa calprotectina fecale hanno meno dell'1% di possibilità di avere una malattia di questo tipo. Il limite

della calprotectina è che non riesce a distinguere tra le varie cause di infiammazione intestinale acuta (es. colite infettiva, colite ischemica) e quindi non può essere utilizzata da sola per la diagnosi definitiva di RCU [2]. La sensibilità della calprotectina fecale di rilevare le IBD è dell'80-98% e la specificità è del 68-96%, con valori soglia che vanno da 30 mcg/g a 100 mcg/g [22]. Il suo dosaggio è importante anche nel monitoraggio del paziente con IBD in corso di terapia poiché permette di valutare la risposta clinica o il rischio di recidiva clinica.

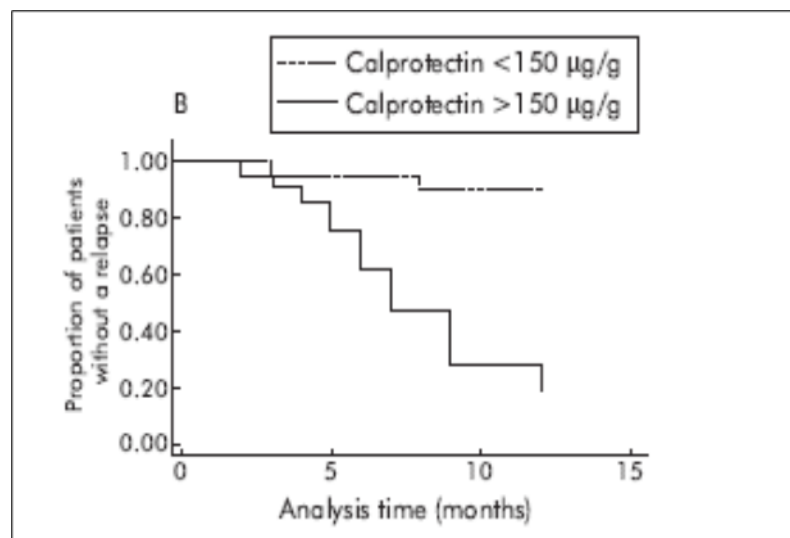


Figura 5: Ruolo della calprotectina fecale nel predire la recidiva clinica nella RCU [23].

- Lattoferrina fecale

La lattoferrina fecale è una glicoproteina legante il ferro, componente importante dei granuli secondari dei neutrofili della mucosa intestinale. Durante il processo infiammatorio si verifica la degranolazione dei neutrofili e la concentrazione fecale di lattoferrina aumenta proporzionalmente. È una proteina meno stabile della calprotectina fecale e rimane poco studiata fino ad oggi [22].

- P-ANCA

Sono un tipo di anticorpi anti-neutrofili, possono risultare elevati ma non sono specifici e hanno una bassa sensibilità, per questo non sono raccomandati come test diagnostico [2].

- Elettroliti
- Creatinina
- Test funzionalità epatica
- Vitamina D [20].

Endoscopia

Quando c'è il sospetto di una malattia infiammatoria cronica dell'intestino, l'esame endoscopico è mandatorio per confermare la diagnosi; questo perché molte condizioni possono mimare clinicamente e laboratoristicamente una IBD e quindi la colonscopia, con il prelievo di campioni biotici, ci permette di fare diagnosi differenziale con altre patologie coliche, di distinguere tra malattia di Crohn e RCU e di determinarne l'estensione [24].

Anche se in fase acuta nella RCU può essere sufficiente una rettosigmoidoscopia, è successivamente indispensabile uno studio completo del colon. È infatti raccomandato eseguire la colonscopia con ileoscopia retrograda nei pazienti con sospetta IBD, sia Crohn che RCU [2].

A livello endoscopico i reperti classici che si possono ritrovare in caso di RCU sono (Fig.7):

- Mucosa eritematosa
- Perdita del normale pattern vascolare
- Erosioni
- Ulcerazioni
- Friabilità
- Aree di essudati
- Sanguinamenti
- Pseudopolipi.

La patologia generalmente inizia nel retto e poi si estende prossimalmente al colon con un pattern continuo e circonferenziale [2].

Le terapie mediche possono rendere difficoltosa la distinzione tra RCU e malattia di Crohn colica, per questo è importante effettuare la valutazione endoscopica prima di iniziare qualunque terapia medica [24]. Da ciò si deduce che risparmio del retto o un'inflammatione a chiazze possono essere il risultato di una terapia topica o sistemica e non necessariamente vanno interpretate come evidenza di malattia di Crohn. In presenza di ileite grave o ileite isolata senza pancolite dovrebbe sorgere il sospetto di malattia di Crohn [2].

Al momento della colonscopia, le biopsie sistematiche di ogni segmento dell'intestino crasso sono altamente raccomandate per fare una diagnosi corretta e completa. Nel sospetto di IBD, devono essere fatti almeno due prelievi per ogni segmento intestinale esplorato (ileo, colon destro, colon trasverso, colon sinistro e retto), sia nelle aree macroscopicamente infiammate, sia nelle aree macroscopicamente sane [25]. Questo perché l'estensione macroscopica dell'inflammatione può sottostimare la reale estensione della malattia. Frequentemente nella RCU si osserva un netto e chiaro segno di confine tra la mucosa infiammata e la mucosa sana ma a livello istologico l'inflammatione può essere riscontrata anche sulla mucosa macroscopicamente non coinvolta. Per determinare la reale estensione dell'inflammatione il campionamento biotico va dunque esteso anche a queste zone [2, 3].

A livello istologico i reperti caratteristici della RCU sono (Fig.6):

- Distorsione dell'architettura (57-100% dei casi) e accorciamento e atrofia delle cripte (17-30%); le cripte appaiono bifide e ridotte di numero, spesso con uno spazio aumentato tra la loro base e la muscolaris mucosae.
- Irregolare architettura dei villi.
- Criptite e ascessi criptici; la criptite, è definita come la presenza di neutrofili all'interno dell'epitelio della cripta, gli ascessi criptici sono tipici della RCU.
- Infiltrato infiammatorio limitato alla mucosa e alla sottomucosa composto da: linfociti, plasmacellule e neutrofili. Le plasmacellule si osservano tipicamente tra la base delle cripte e la muscolaris mucosae e questa caratteristica è utile per differenziare la RCU da una colite infettiva.

- Metaplasia delle cellule di Paneth: un segno di cronicità dell'inflammazione
- Deplezione della mucina [26].

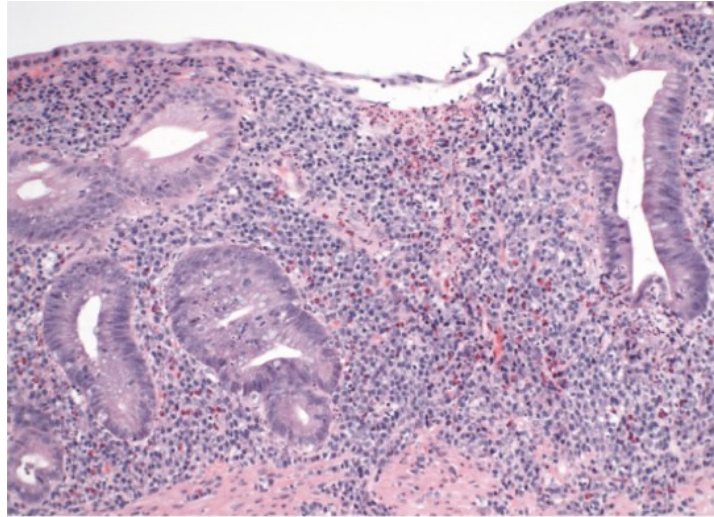


Figura 6: Visione a medio ingrandimento della mucosa colica nella RCU [14].

L'istologia, oltre a fornire una conferma della diagnosi, può essere utile ad escludere altre eziologie, come infezioni, ischemie o neoplasie [1].

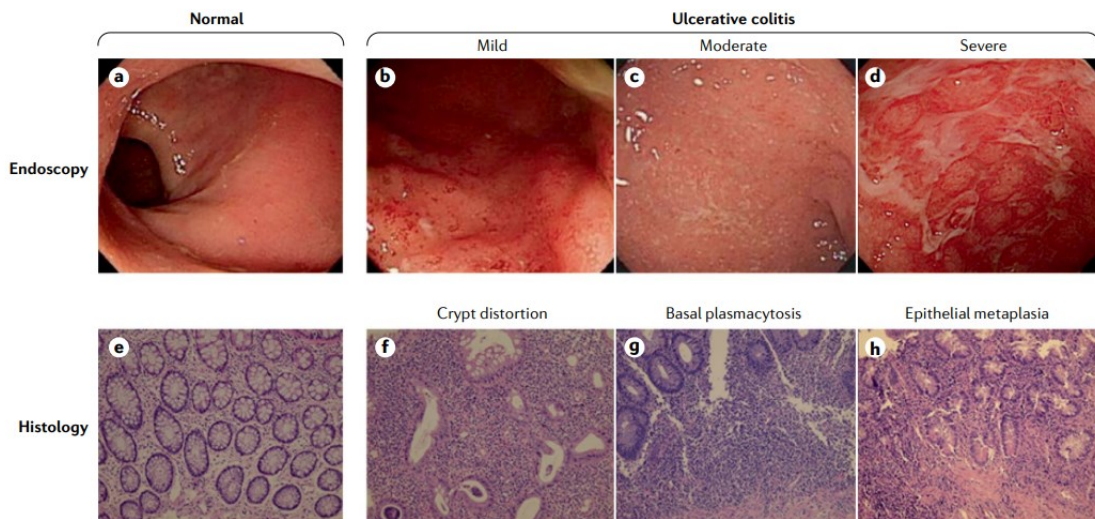


Figura 7: Correlazione tra le caratteristiche endoscopiche ed istologiche della RCU [1].

Esami radiologici

Mentre nella malattia di Crohn gli esami radiologici hanno un ruolo fondamentale nel completare la stadiazione di malattia, nella RCU le indagini radiologiche sono più spesso utilizzate per la valutazione delle complicanze che per la diagnosi iniziale. La radiografia diretta dell'addome risulta utile nella valutazione del megacolon tossico, complicanza della malattia acuta e severa e definito come la dilatazione del colon trasverso > 5,5 cm [2, 20].

In caso di colite acuta severa o megacolon tossico, il paziente necessita di ospedalizzazione e specifico trattamento. Nel caso in cui il paziente non abbia diagnosi di malattia, per l'elevato rischio di perforazione intestinale in corso di colonscopia, è sufficiente una rettosigmoidoscopia con campionamento biptico del retto per la conferma diagnostica.

Nella pratica clinica, la corretta diagnosi e la corretta stadiazione di malattia sono fondamentali per impostare un'adeguata strategia terapeutica, che ha come obiettivo quello di indurre la remissione e successivamente mantenerla, sia dal punto di vista clinico-laboratoristico, sia endoscopico che, auspicabilmente, istologico.

1.1.6 Indici di attività clinica o endoscopica di malattia

Per la valutazione dell'attività clinica ed endoscopica di malattia sono stati proposti diversi scores e classificazioni, allo scopo di standardizzare il più possibile il giudizio soggettivo del clinico.

La valutazione dell'estensione e della severità della malattia sono fondamentali per poter impostare successivamente il trattamento più appropriato [2].

In base all'estensione colica dell'infiammazione, secondo la classificazione di Montreal (Fig.1), la RCU viene distinta in:

- E1: proctite: coinvolgimento limitato al retto
- E2: colite sinistra: coinvolgimento fino alla flessura splenica
- E3: colite estesa/pancolite: coinvolgimento prossimale alla flessura epatica/tutto il colon [4].

Per la valutazione dello stato di remissione o di attività di malattia (lieve moderata, severa) lo score più impiegato nella pratica clinica è il *Mayo score totale*. Questo score valuta l'andamento della RCU sulla base di quattro componenti: frequenza delle evacuazioni, presenza ed entità del sanguinamento rettale, valutazione endoscopia e giudizio complessivo del medico. Per ciascuna componente il punteggio va da 0 (minima o assente attività) a 3 (maggiore attività) (Tab.1).

Parametro	Valutazione clinica	Punteggio
Frequenza evacuazione/die	• Evacuazioni nella norma	0
	• 1-2 oltre alla norma	1
	• 3-4 oltre alla norma	2
	• >5 oltre alla norma	3
Sanguinamento rettale	• Assente	0
	• Feci striate di sangue in meno della metà dei casi	1
	• Sangue nelle feci nella maggior parte dei casi	2
	• Sanguinamento in assenza di feci	3
Valutazioni endoscopiche (Mayo score endoscopico)	• Mucosa normale o esiti di guarigione	0
	• Lieve eritema, riduzione del pattern vascolare, moderata friabilità	1
	• Eritema marcato, perdita del disegno vascolare, friabilità ed erosioni	2
	• sanguinamento spontaneo e ulcerazioni	3
Giudizio complessivo	• normale	0
	• patologia lieve	1
	• patologia moderata	2
	• patologia grave	3

Tabella 1: Mayo score totale per la valutazione dello stadio della RCU [27, 28].

La somma dei punteggi assegnati ad ognuno dei quattro parametri permette di stabilire la severità della malattia (Tab.2).

SCORE	DECODIFICA
0-2	Remissione
ottenuto con un solo subscore	Attività lieve
3-5	Attività lieve
6-10	Attività moderata
>10	Attività grave

Tabella 2: Decodifica del Mayo score totale [27].

È anche possibile, mediante il Mayo score, calcolare separatamente l'attività clinica di malattia da quella endoscopica. Il *Mayo score clinico, o parziale*, è infatti uno score semplificato che, basandosi sui soli parametri clinici del Mayo score totale, permette di calcolare l'attività clinica di malattia. Tale score mantiene una buona correlazione con il quadro endoscopico (Tab.3).

SCORE	DECODIFICA
<2	Remissione
2-4	Attività lieve
5-7	Attività moderata
>7	Attività grave

Tabella 3: Decodifica del Mayo score clinico [27].

Nel corso dell'esame endoscopico, in base all'aspetto della mucosa colica, può essere calcolato il *Mayo subscore endoscopico* che ci permette di definire il grado di attività di malattia (Fig.8).



Figura 8: Reperti endoscopici in condizione di mucosa sana e RCU nei vari stadi di gravità (classificazione Mayo score endoscopico) [29].

Nella pratica clinica ci sono altri score accettati per la valutazione dell'attività endoscopica della RCU, ma non esiste un gold standard universalmente riconosciuto. Oltre al Mayo endoscopico, ricordiamo l'*UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index)*, uno score sviluppato di recente e che ha mostrato un forte valore prognostico. Questo punteggio fornisce una scala continua da 0 a 8, risultante dalla somma di punteggi separati per pattern vascolare, presenza di sanguinamento e di lesioni della mucosa (ulcere o erosioni) [28, 29] (Tab.4).

L'*UCEIS* non è però ancora ampiamente utilizzato a causa della mancanza di familiarità e il Mayo score rimane il più utilizzato nella pratica clinica quotidiana.

Parametro	Valutazione clinica	Punteggio
Pattern vascolare	• Normale	0
	• Parziale distorsione	1
	• Completa oblitterazione	2
Sanguinamento	• Assente	0
	• Qualche spot o striatura di sangue coagulato sulla superficie mucosa	1
	• Sangue libero nel lume intestinale	2
	• Franco sanguinamento nel lume e mucosa emorragica	3
Lesioni della mucosa	• Mucosa normale	0
	• Erosioni	1
	• Ulcerazioni superficiali	2
	• Ulcere profonde	3

Tabella 4: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [28]

L'endoscopia rimane comunque essenziale per la valutazione della severità della malattia e per controllare la risposta al trattamento, poiché la guarigione endoscopica è associata a tassi prolungati di remissione e a un minor rischio di ricorso alla chirurgia [2].

Le IBD sono patologie che colpiscono frequentemente soggetti di età giovane adulta, in piena età lavorativa o riproduttiva. L'andamento cronico e ricorrente della sintomatologia intestinale e la possibilità di dover ricorrere alla chirurgia nel corso della storia naturale di malattia possono impattare notevolmente sulla qualità di vita del paziente. È per questo che la valutazione della *Qualità di Vita (QoL) correlata alla salute (HRQoL)* è stata riconosciuta come un'importante fattore da valutare nella pratica clinica quotidiana.

HRQoL è un concetto multidimensionale e misura l'impatto della malattia sulla vita quotidiana per quanto riguarda il funzionamento fisico, emotivo, mentale e sociale. Lo strumento più comunemente utilizzato per la valutazione dell'HRQoL è il questionario sulle malattie infiammatorie intestinali (IBDQ) [30], in particolare l'IBDQ-32 [31]. Ottenere il miglioramento della qualità di vita in questi pazienti è diventato uno degli obiettivi del trattamento di tali patologie, al pari della remissione clinica ed endoscopica.

1.1.7 Terapia

Le attuali strategie terapeutiche per le MICI hanno l'obiettivo di controllare l'eccessiva risposta del sistema immunitario e di spegnere la cascata infiammatoria. Queste includono l'uso di acido 5-aminosalicilico (ASA), corticosteroidi, agenti immunosoppressivi, come azatioprina, e agenti biologici o immunomodulanti. Ad oggi, tuttavia, non esiste una terapia medica curativa per la RCU [3].

La scelta del trattamento nella RCU si basa sull'attività, sulla sede ed estensione della malattia, sulla risposta ai precedenti trattamenti, sugli effetti collaterali dei farmaci utilizzati e sulla presenza della manifestazioni extraintestinali. È opportuno sottolineare che la scelta terapeutica deve essere sempre discussa con il paziente.

Obiettivi della terapia

L'obiettivo primario del trattamento è quello di indurre e successivamente mantenere la remissione della malattia. Ulteriori obiettivi sono quelli di ridurre il ricorso alla chirurgia o alle terapie corticosteroidi, di prevenire la disabilità, di migliorare la qualità di vita e di ridurre il tasso di incidenza del cancro del colon retto.

Ovviamente, i primi obiettivi clinici da raggiungere in un individuo con malattia attiva sono la risoluzione del sanguinamento rettale e la normalizzazione del numero di evacuazioni giornaliere. Tuttavia, la sola risoluzione dei sintomi non è da considerare sufficiente [32], poiché è stato osservato che esiste una discrepanza tra i sintomi clinici e la severità endoscopica di malattia, che è più strettamente associata al decorso clinico sfavorevole a lungo termine[1]. Pertanto, se in un primo momento l'obiettivo è ottenere un miglioramento clinico, in un secondo momento lo scopo è arrivare alla guarigione

endoscopica della mucosa o addirittura alla risoluzione istologica dell'inflammazione, nella così detta remissione profonda o *deep remission*.

La risposta clinica è definita come una riduzione del Mayo score totale di ≥ 3 punti rispetto al basale e una diminuzione del 30% dal punteggio basale con una riduzione di almeno 1 punto del subscore del sanguinamento rettale o un punteggio assoluto del sanguinamento rettale di 0 o 1. È definita remissione clinica la presenza di un Mayo score totale ≤ 2 e nessun subscore >1 [28].

La remissione endoscopica viene definita dalla letteratura come Mayo score 0-1. Gli esperti sono d'accordo nell'indicare che il Mayo score 0 sia l'obiettivo ottimale, sebbene non ci siano informazioni sufficienti per poter raccomandare questo obiettivo per tutti i pazienti; l'obiettivo minimo dovrebbe essere comunque un Mayo score endoscopico di 1 [32]. Nel corso del trattamento, è dunque importante poter valutare direttamente sia la mucosa che il grado di infiammazione istologica mediante colonscopia con prelievo biotico, dato che la guarigione endoscopica migliora notevolmente la remissione clinica a lungo termine, riduce il rischio di colectomia e l'utilizzo di corticosteroidi [2].

Il campionamento biotico deve essere eseguito poiché spesso, la remissione endoscopica non coincide con la remissione istologica, parametro che più di tutti influenza positivamente la sopravvivenza libera da recidive. Pertanto, dovrebbero essere presi in considerazione anche endpoint istologici come target di trattamento, ma ancora non sono previsti per la mancanza di un indice istologico convalidato e uniforme [33].

Va poi considerato che le valutazioni endoscopiche e istologiche sono misurazioni invasive per il paziente, che richiedono il dispendio di numerose risorse e pertanto non possono essere ripetute nel breve periodo. È per questo che, oltre all'endoscopia, per il monitoraggio del paziente nel corso della terapia, si fa affidamento su biomarker non invasivi, come la proteina C reattiva e la calprotectina fecale. Il loro andamento correla solitamente bene ai tassi di guarigione della mucosa, di risposta al trattamento e/o riacutizzazione della malattia. Proprio per questo si stanno accumulando dati sull'utilità clinica di questi biomarcatori, in particolare riguardo alla calprotectina fecale [33]. Una sua riduzione, infatti, correla bene con la guarigione della mucosa, con la risposta alla

terapia di induzione ed è inoltre predittiva di risposta alla terapia di mantenimento. Al contrario, la correlazione dei livelli della PCR con la guarigione della mucosa è modesta. Ad ogni modo, i biomarcatori dovrebbero essere utilizzati solo come misure aggiuntive per facilitare il monitoraggio del paziente piuttosto che essere un obiettivo per il trattamento in sé [32]. La letteratura ha mostrato infatti, ad oggi, prove insufficienti per raccomandare l'ottimizzazione del trattamento utilizzando i soli marcatori, ed è ancora oggetto di studio se le loro variazioni possano essere utilizzate come surrogato della risposta al trattamento. La mancata normalizzazione della PCR o della calprotectina fecale dovrebbero comunque richiedere un'ulteriore valutazione endoscopica, indipendentemente dai sintomi [32, 33].

L'insieme di remissione clinica, remissione laboratoristica e mucosa *healing* rappresentano la *deep remission*. Anche se per questo concetto in realtà non esiste una definizione validata, potrebbe comunque rappresentare l'obiettivo più ambizioso da raggiungere che permette di modificare la storia naturale di malattia.

Strategia del “treat to target” (Fig.9)

L'approccio del “treat to target” è una strategia di trattamento che ha avuto successo nel monitoraggio di alcune patologie croniche ed è stato recentemente applicato alle IBD [1]. Si basa sull'esecuzione di periodiche valutazioni dell'attività di malattia dei pazienti affetti da IBD, mediante monitoraggio dell'andamento clinico, laboratoristico e/o endoscopico. A seconda del grado di severità di malattia, viene impostata la più adeguata strategia terapeutica (il “treat”) per il raggiungimento di un determinato obiettivo (il “target”). Ovviamente quest'ultimo varia a seconda della severità di malattia e può andare dalla semplice risposta clinica alla remissione profonda. Alla valutazione successiva si va ad esaminare se il target prefissato sia stato raggiunto o meno. In base a ciò verranno confermate o modificate le scelte terapeutiche prese per il raggiungimento di un nuovo obiettivo. Questo approccio permette di controllare nel tempo l'andamento delle IBD e di adattare la terapia in modo da poter adeguatamente controllare l'infiammazione intestinale.

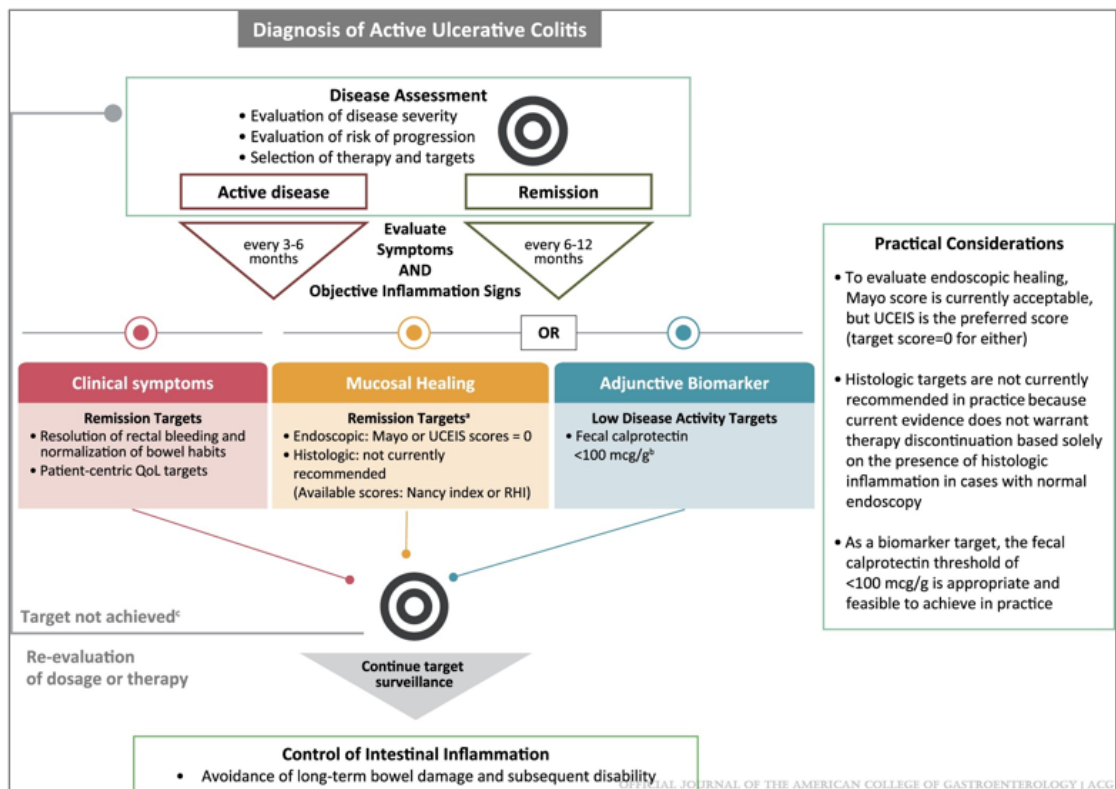


Figura 9: Algoritmo Treat-to-Target proposto per la RCU [33].

La scelta della terapia

La scelta del trattamento nella RCU dipende dalla severità e dall'estensione della malattia e dalla presenza di fattori di rischio [2].

I due obiettivi principali della terapia sono:

- Controllare e far regredire l'infiammazione nelle fasi acute (terapia della fase acuta-induzione)
- Mantenere lo stato di quiescenza di malattia (terapia di mantenimento) [34].

Una delle classi di farmaci più impiegati nel trattamento della RCU da lieve a moderata sono gli Aminosalicilati. In prima linea troviamo la mesalazina (5-ASA: acido 5-amminosalicilico) che può essere somministrata sottoforma di supposte, clisteri o in formulazione orale, a seconda della differente localizzazione dell'infiammazione [2].

Proctite ulcerosa

I pazienti con proctite vengono trattati con mesalazina somministrata per via topica, alla dose di 1 g/die, poiché questo farmaco colpisce direttamente il sito di infiammazione e sembra perciò essere più efficace rispetto alla formulazione orale. Nella proctite le supposte sono più appropriate dei clisteri perché agiscono ugualmente sul sito dell'infiammazione e sono meglio tollerate dai pazienti [2, 35]. Due metanalisi hanno mostrato che la mesalazina topica è più efficace degli steroidi topici nell'indurre la remissione clinica, endoscopica e istologica. I corticosteroidi topici dovrebbero essere prescritti quindi in quei pazienti che mostrano un'inadeguata risposta o che sono intolleranti al 5-ASA. In caso di malattia refrattaria potrebbe essere necessario il ricorso a corticosteroidi orali, immunomodulanti o farmaci biologici [35].

Colite sinistra

Per i pazienti con colite sinistra, da lieve a moderata, è raccomandato l'uso di 5-ASA in formulazione orale da 2,4 g/die a 4,8 g/die in combinazione con 5-ASA ad uso topico per indurre la remissione. In questo caso la mesalazina per uso topico andrebbe somministrata sotto forma di clisteri (invece che supposte) così da raggiungere il sigma o, con alcune formulazioni, la flessura splenica. Sebbene tutti i precedenti studi abbiano confermato la superiorità della mesalazina rettale rispetto alla terapia steroidea, recenti metanalisi hanno valutato un effetto equivalente tra il beclometasone dipropionato per via rettale e la mesalazina per via rettale. 5-ASA ha dimostrato di essere efficace anche nel mantenere la remissione e i pazienti che sono riusciti a raggiungere la remissione con tale trattamento dovrebbero continuarlo nel mantenimento [2, 35]. Nel caso di mancata risposta alla mesalazina è indicato l'impiego di corticosteroidi. Si usano solitamente corticosteroidi con minima attività sistemica, come budesonide o beclometasone dipropionato, anche se a volte i corticosteroidi orali sono necessari per indurre la remissione nei pazienti con malattia lieve/moderata che non hanno beneficiato del trattamento con 5-ASA. I corticosteroidi, tuttavia, non possono essere utilizzati per il mantenimento della remissione per il rischio di effetti collaterali e per la perdita di efficacia a lungo termine. Se la remissione viene raggiunta con i corticosteroidi, il trattamento con 5-ASA può essere considerato per il mantenimento [2].

Colite estesa

La mesalazina per via orale è il trattamento di prima linea per le forme lievi-moderate; in caso di mancata risposta alla mesalazina è necessario l'uso di corticosteroidi.

Colite ulcerosa severa

Si tratta di una condizione clinica potenzialmente pericolosa per la vita. In questi casi è raccomandato il ricovero ospedaliero e i pazienti devono essere sottoposti a terapia steroidea endovenosa.

In generale, per la RCU da moderata a severa si prendono in considerazione corticosteroidi per uso orale o endovena, le tiopurine o i farmaci biologici, o una loro combinazione. Inoltre, i pazienti con fattori di rischio per andamento più aggressivo di malattia (es: insorgenza in età giovanile, colite estesa e ulcere profonde, necessità di due o più cicli di terapia con corticosteroidi durante l'anno o incapaci di scalare il cortisone) dovrebbero essere presi in considerazione per iniziare il trattamento con tiopurine o farmaci biologici.

Le tiopurine, come l'azatioprina o la 6 mercaptopurina, possono essere utilizzate nei pazienti con RCU da moderata a severa, steroide dipendente, per mantenere la remissione [2].

I farmaci biologici hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico nei confronti di questo tipo di malattie. La terapia biologica consiste nell'impiego di anticorpi monoclonali chimerici o umanizzati che agiscono attraverso l'inibizione delle principali molecole coinvolte nella regolazione del processo infiammatorio. Per molti anni, la terapia più avanzata è stata quella basata sul blocco del TNF α . L'infliximab è stato il primo farmaco biologico approvato per il trattamento di questa patologia, ed è stato poi seguito dall'introduzione di altri biologici inibitori di TNF α come l'Adalimumab e il Golimumab, che sono efficaci nell'indurre e mantenere la remissione nella RCU da moderata a severa [36, 37].

Più recentemente l'introduzione del Vedolizumab (2016) ha allargato l'armamentario terapeutico per il trattamento della RCU grazie al suo innovativo meccanismo di azione

che va ad inibire l'integrina $\alpha4\beta7$, espressa sulla parete intestinale [36, 38]. I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di questo farmaco dimostrano come questo potrebbe essere utilizzato come farmaco biologico di prima linea per il trattamento della RCU. (2) Anche l'Ustekinumab, un inibitore della subunità p40 dell'IL12 e 13, usato per la malattia di Crohn, è stato recentemente approvato per il trattamento della RCU [36].

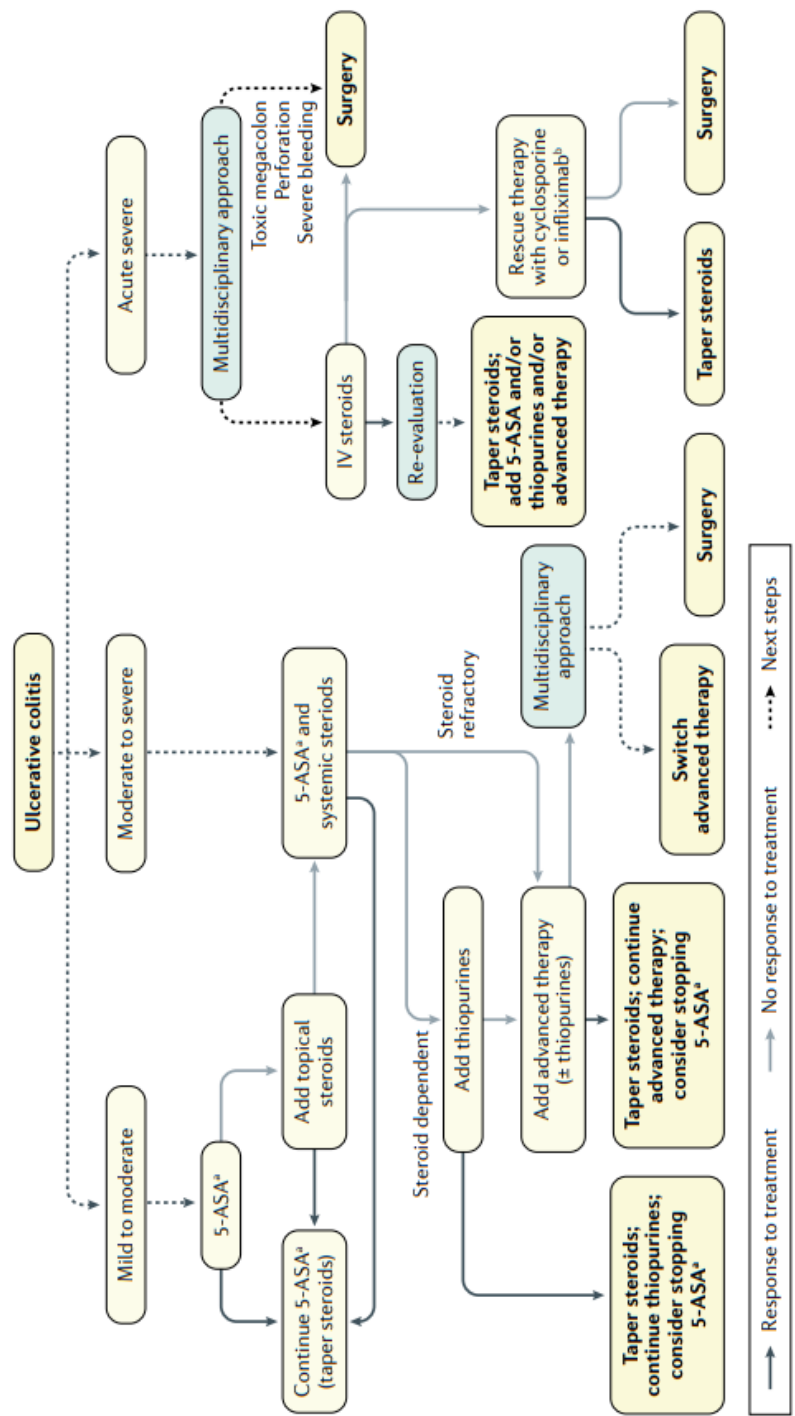


Figura 10: Algoritmo di approccio al trattamento suggerito per la RCU [1].

Recentemente sono entrate a far parte dell'algoritmo terapeutico per il trattamento della RCU le *small molecule drugs (SMDs)* e in particolare il tofacitinib, primo della sua classe ad essere stato approvato per il trattamento di questa IBD (Capitolo 1.2).

L'intervento chirurgico di colectomia rimane necessario in circa il 15% dei pazienti a causa della comparsa di complicanze o della refrattarietà alla terapia medica convenzionale. Indicazioni assolute al trattamento chirurgico sono:

- Emorragia incontrollata
- Perforazione intestinale
- Carcinoma
- Lesioni displastiche che non possono essere rimosse endoscopicamente
- Malattia refrattaria alla terapia medica
- RCU acuta severa refrattaria alla terapia medica.

Il trattamento chirurgico più comunemente eseguito per la RCU è la proctocolectomia totale con confezionamento di pouch ileale e anastomosi ileo-anale. Quando l'intervento è imposto in regime di emergenza o urgenza in genere viene eseguito in due tempi con confezionamento di un'ileostomia temporanea per ridurre il rischio di complicanze come la deiscenza dell'anastomosi e la sepsi [2]. Il razionale del trattamento chirurgico della RCU è rappresentato dal fatto che la malattia interessa solo il colon e il retto, e pertanto la proctocolectomia è potenzialmente curativa [34].

1.2 IMPIEGO DELLE SMDs NELLA RCU: TOFACITINIB

I farmaci biologici hanno sicuramente rappresentato un passo in avanti importante nel trattamento dei pazienti con RCU da moderata a severa. Grazie al loro impiego nel trattamento di questa patologia si è riusciti a raggiungere periodi di remissione liberi da malattia altrimenti difficili da ottenere in alcuni pazienti e a modificare completamente la storia naturale della malattia stessa.

Nonostante la terapia con anticorpi monoclonali abbia permesso di ottenere questi grandi risultati nel controllo dell'infiammazione intestinale nei pazienti con IBD, la terapia con farmaci biologici ha anche dei limiti, che vanno dalla complessità di produzione e conservazione, alla modalità di somministrazione, alla loro efficacia ed antigenicità.

In primo luogo, i farmaci biologici disponibili sono solo moderatamente efficaci, poiché fino al 30% dei pazienti mostra una mancanza di miglioramento dopo terapia di induzione con farmaci anti-TNF α . Inoltre, una percentuale significativa di pazienti (tra il 13% e il 25% per anno) può sviluppare una perdita di risposta a questi farmaci nel tempo.

Un altro limite di questi grandi farmaci biologici è la necessità di somministrazione parenterale (endovenosa o sottocutanea), che può essere gravosa nei pazienti che richiedono una terapia di mantenimento per lunghi periodi [39].

Di conseguenza, la ricerca si è sempre più interessata allo sviluppo di nuovi farmaci immunomodulatori che possono essere impiegati nelle IBD, come le small molecule drugs (SMDs) [39]. Queste molecole sono già da tempo impiegate nell'ambito ematologico e gastroenterologico (es: imatinib per il trattamento della leucemia mieloide cronica (Ph+) e dei tumori gastrointestinali stromali), nell'ambito dei trapianti (es: sirolimus), nell'ambito reumatologico (es: tofacitinib per il trattamento dell'artrite reumatoide), nell'ambito oncologico (es: gefitinib per il trattamento dei tumori del polmone non a piccole cellule, sorafenib per il trattamento del carcinoma a cellule renali). Queste sono solo alcune delle tante SMDs approvate per il trattamento di molte e diversificate patologie.

A questo proposito il tofacitinib, primo della sua classe, è stato approvato recentemente per il trattamento della RCU da moderata a severa [36].

Numerose sono le differenze tra una SMD e un farmaco biologico. (Tab.5)

	SMDs	Biologics
Molecular weight (Da)	<1000	>>1000
Chemical structure	Small organic compounds	Proteins
Location of target	Intracellular	Extracellular
Mechanism of action	Receptor or enzyme inhibition	Depletion
Route of administration	Oral	Parenteral
Distribution	Variable	Limited to plasma and extracellular fluids
Degradation	Metabolism	Proteolysis
Serum half-life	Short	Long
Antigenicity	Non-antigenic	Potentially antigenic
Drug–drug interactions	Possible	Infrequent
Toxicity	Specific toxicity due to the parent compound or metabolites. Possible 'off-target' effects	Receptor-mediated toxicity
Production	Chemical synthesis	Biological production
Cost of production	Variable	High
Generics	Identical	Biosimilar

Tabella 5: Differenze tra i farmaci biologici e le SMDs [39].

1.2.1 Farmacodinamica

Il tofacitinib è un inibitore delle Janus chinasi (JAKs), una famiglia di quattro enzimi tirosin-chinasici intracellulari (JAK1, JAK2, JAK3 e la tirosin-chinasi 2- TYK2) che sono responsabili della fosforilazione dei residui di tirosina idrossilata di proteine targhet ⁵ [40, 41].

Le JAKs sono attivate da diverse citochine, come interleuchine e interferoni, ma anche da ormoni come l'eritropoietina, trombopoietina e GH. Il legame delle citochine al loro recettore induce l'attivazione delle JAKs intracellulari associate con quel recettore e questo porta alla fosforilazione dei residui di tirosina idrossilata. Questo fa sì che il dominio SH2 di STAT⁶ si leghi alle fosfotirosine del recettore, promuovendo così la fosforilazione e la conseguente attivazione di STAT. In questo modo, STAT attivato, dimerizza e migra nel nucleo dove gioca un ruolo importante nella regolazione

⁵ JAK1, JAK2 e TYK2 sono ubiquitarie mentre JAK3 è stata trovata prevalentemente nelle cellule ematopoietiche.

⁶ STAT: segnale traduttore del segnale e attivatore della trascrizione

dell'espressione di centinaia di proteine coinvolte nella risposta immune e nell'infiammazione [42, 43](Fig.11).

La via di JAK-STAT ha un ruolo importante nell'immunità innata, nell'immunità adattativa e nell'ematopoiesi ed è implicata nella patogenesi di diverse patologie, tra cui le IBD [44]. Inoltre nella patogenesi delle IBD e in altre patologie infiammatorie sono coinvolte diverse citochine che attivano proprio questa via di segnalazione intracellulare [40].

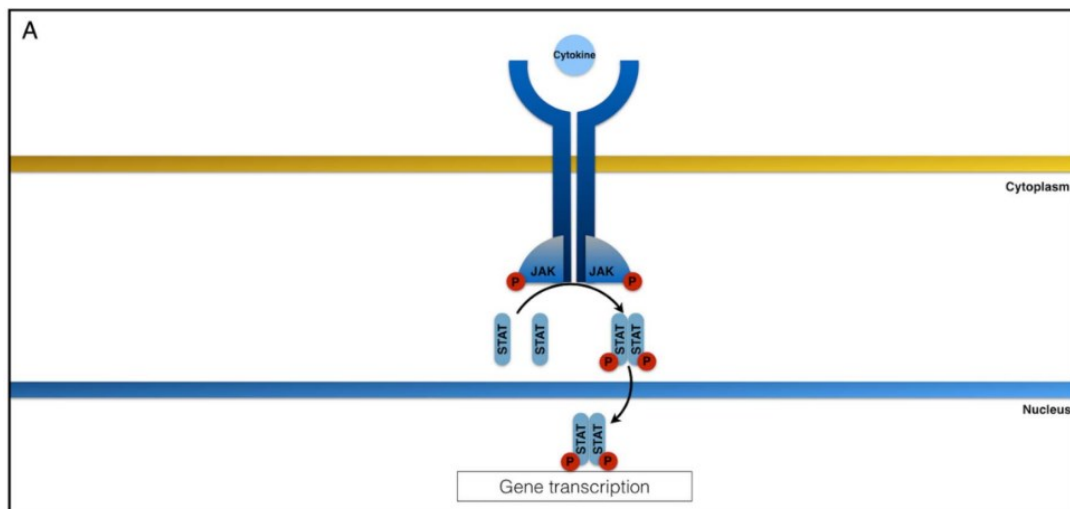


Figura 11: Meccanismo di attivazione del pathway JAK-STAT [39].

Il tofacitinib è una piccola molecola di sintesi che inibisce in particolar modo JAK1 e JAK3 e in misura minore anche JAK2 e TYK2. Lega in maniera selettiva e reversibile il sito di legame per l'ATP e questo blocca il segnale di trasduzione dei recettori di diverse interleuchine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 e IL-21) e degli interferoni (INF1 e INF2). In questo modo è in grado quindi di modulare l'infiammazione e la risposta immune. Questo è il razionale per cui può essere utilizzato per il trattamento della RCU [40](Fig.12).

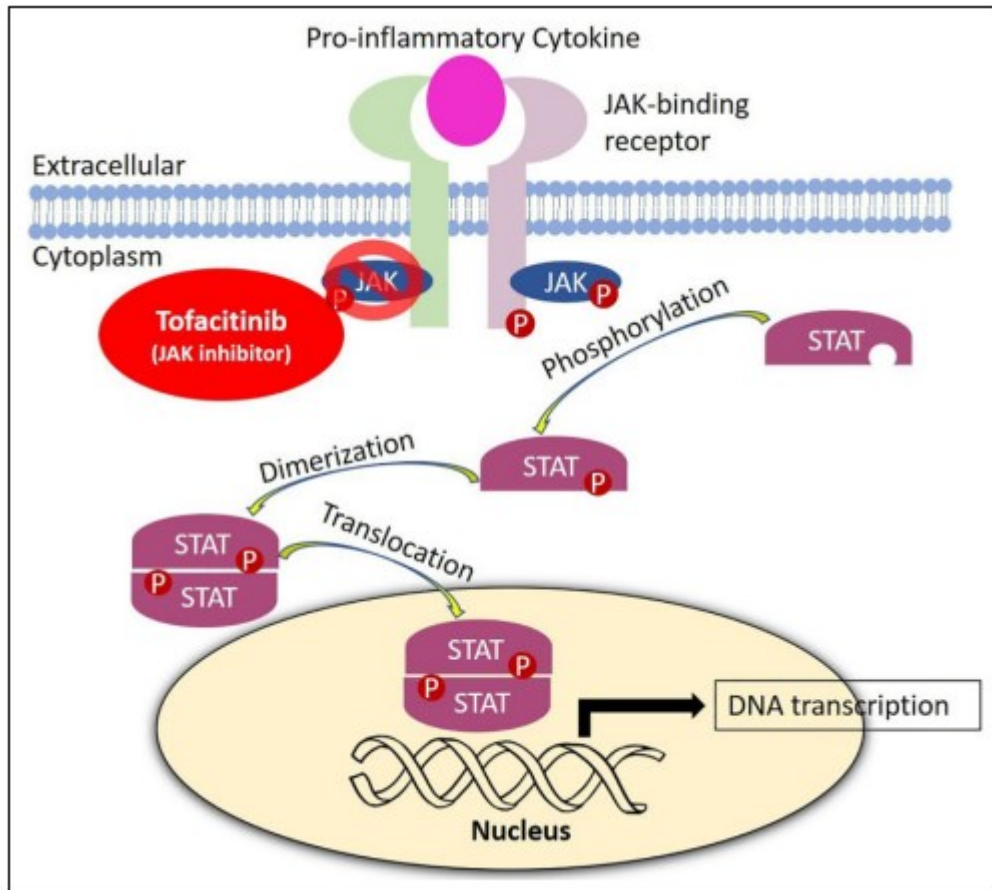


Figura 12: Meccanismo d'azione del Tofacitinib. Tofacitinib lega le JAKs e previene la fosforilazione e la conseguente traslocazione di STATs all'interno del nucleo [45].

L'inibizione di JAK può dunque bloccare diverse citochine e vie infiammatorie, a differenza dei farmaci biologici attualmente disponibili che inibiscono un singolo bersaglio [46].

1.2.2 Farmacocinetica

Uno dei principali vantaggi delle SMDs rispetto ai biologici è la possibilità di somministrazione per via orale. La somministrazione per os può aumentare la soddisfazione del paziente e l'aderenza al trattamento rispetto ad un biologico che deve essere somministrato per via endovenosa o sottocute. Questi farmaci a basso peso molecolare, infatti, resistono alla degradazione gastrica e possono entrare rapidamente nella circolazione sistemica [39].

Nel particolare, il tofacitinib è caratterizzato da un rapido assorbimento, con o senza cibo, e una biodisponibilità orale del 74%; le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 30-60 minuti. Viene eliminato rapidamente e ha un'emivita di circa 3 ore. I meccanismi di clearance sono per circa il 30% renali e per il 70% epatici.⁷

Solitamente mostra la sua efficacia clinica rapidamente, in 2-8 settimane dall'inizio del trattamento. Sono proprio la rapidità di azione e la formulazione orale che rendono questo farmaco particolarmente interessante [40, 47].

Con i farmaci biologici, inoltre, può essere necessario ottimizzare la dose in base ai livelli plasmatici del principio attivo, con il tofacitinib, ciò non è necessario in quanto questo farmaco presenta una farmacocinetica lineare, che gli permette di avere una relazione lineare e prevedibile tra la dose somministrata e i livelli sierici raggiunti [40].

1.2.3 Studi clinici e approvazione

Il tofacitinib è stato approvato nel 2012 dalla Food and Drug Administration (FDA) e nel 2017 dall'European Medicines Agency (EMA) per il trattamento dell'Artrite Reumatoide da moderata a severa. Nel 2018 in combinazione con il Metotrexato, è stato approvato dall'EMA per il trattamento dell'Artrite Psoriasica negli adulti che mostrano un'inadeguata risposta o che non tollerano il trattamento di prima linea con farmaci antireumatici. Sempre nel 2018 il tofacitinib è stato approvato per il trattamento della RCU in pazienti con malattia da moderata a severa che presentano una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o ai farmaci biologici [40].

L'efficacia del tofacitinib nel trattamento della RCU è stata valutata da tre studi di registrazione di fase 3 (*OCTAVE Induction 1 trial*, *OCTAVE Induction 2 trial* e *OCTAVE Sustain trial*) [40] (Fig.13).

⁷ A livello epatico metabolizzato dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP2C19.

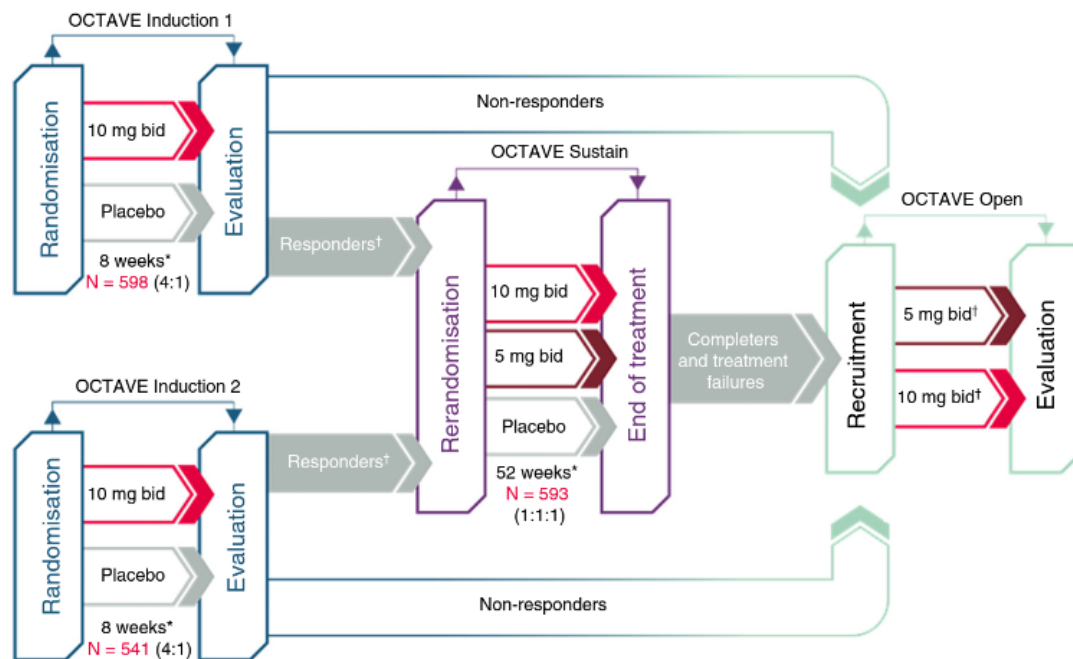


Figura 13: Studi clinici OCTAVE che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del Tofacitinib per il trattamento della RCU [40].

Gli studi OCTAVE Induction 1 e Induction 2 sono studi di fase 3 randomizzati, in doppio-cieco e controllati con placebo che hanno valutato l'azione del farmaco nel periodo di induzione di 8 settimane [40, 48]. L'end point primario valutato a 8 settimane è stato il raggiungimento della remissione clinica, ovvero un Mayo score totale ≤ 2 , senza alcun subscore > 1 e con il subscore del sanguinamento rettale di 0. L'end point secondario era la guarigione mucosale con un Mayo score endoscopico ≤ 1 a 8 settimane [49]. I due studi hanno dimostrato l'efficacia del tofacitinib al dosaggio di 10 mg due volte al giorno nell'indurre la remissione della malattia rispetto al placebo [48].

Lo studio OCTAVE Sustain è stato condotto su pazienti che avevano mostrato risposta clinica al trattamento di induzione negli studi OCTAVE Induction 1 e 2 per 52 settimane⁸. Nello studio OCTAVE Sustain l'end point primario era il raggiungimento della remissione della malattia e l'end point secondario quello della guarigione mucosale a 52

⁸ La risposta clinica era considerata come riduzione del Mayo score totale di almeno 3 punti dal punteggio iniziale associata a una riduzione del sub score del sanguinamento rettale di almeno 1 punto e un subscore assoluto del sanguinamento rettale di 0-1.

settimane [49]. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del tofacitinib 10 mg/ 5 mg due volte al giorno nel mantenimento della remissione della malattia [48].

I pazienti arruolati in questi studi avevano una diagnosi confermata di RCU da moderata a severa da almeno 4 mesi e dovevano aver avuto una mancata risposta o effetti collaterali a trattamento con glucocorticoidi, azatioprina, Infliximab o Adalimumab [49]. Durante lo studio era comunque consentito il concomitante utilizzo di aminosalicilati orali e corticosteroidi orali, mentre non era consentito l'utilizzo di inibitori di $TNF\alpha$, Azatioprina/mercaptopurina o Metotrexato [40].

Gli studi OCTAVE hanno confermato la superiorità del tofacitinib rispetto al placebo nell'induzione e nel mantenimento della remissione clinica in pazienti con RCU da moderata e severa [40](Tab.6).

Clinical study	Patients (n)	Treatment	Efficacy results (tofacitinib vs placebo)
OCTAVE Induction 1 study ²²	476	10 mg tofacitinib, twice daily Placebo	Clinical response (week 8): 59.9% vs 32.8%; $p < 0.001$
	122		Clinical remission (week 8): 18.5% vs 8.2%; $p = 0.007$ Endoscopic improvement (week 8): 31.3% vs 15.6%; $p < 0.001$
OCTAVE Induction 2 study ²²	429	10 mg tofacitinib, twice daily Placebo	Clinical response (week 8): 55.0% vs 28.6%; $p < 0.001$
	112		Clinical remission (week 8): 16.6% vs 3.6%; $p < 0.001$ Endoscopic improvement (week 8): 28.4% vs 11.6%; $p < 0.001$
OCTAVE Sustain maintenance study ²²	198	5 mg tofacitinib, twice daily	Clinical remission (week 52): 34.3%; $p < 0.001$
	197		Endoscopic improvement (week 52): 37.4%; $p < 0.001$
	198	10 mg tofacitinib, twice daily Placebo	Clinical remission (week 52): 40.6%; $p < 0.001$
			Endoscopic improvement (week 52): 45.7%; $p < 0.001$
			Clinical remission (week 52): 11.1% Endoscopic improvement (week 52): 13.1%

Clinical remission: total Mayo score ≤ 2 , with no sub-score > 1 and a sub-score for rectal bleeding of 0. Endoscopic improvement: Mayo endoscopic sub-score 0-1. Clinical response: reduction from baseline Mayo score ≥ 3 points and $\geq 30\%$ accompanied by a reduction of the sub-score for rectal bleeding by at least 1 point or an absolute score for rectal bleeding of 0-1.

Tabella 6: Risultati dell'efficacia del Tofacitinib negli studi clinici OCTAVE in pazienti con RCU [40].

Il miglioramento delle lesioni della mucosa è stato confermato nel 46% dei pazienti dopo un anno di trattamento, numero piuttosto alto se comparato con altri farmaci come biologici [40].

L'efficacia del tofacitinib è stata inoltre analizzata in alcune sottopopolazioni dei pazienti arruolati. In particolare, è stato visto che il beneficio terapeutico del tofacitinib rispetto al placebo nell'indurre la remissione è analogo nei pazienti con o senza precedente trattamento con anti-TNF α e nei pazienti trattati o meno con corticosteroidi all'inizio dello studio. L'unica differenza riscontrata riguarda la maggiore efficacia della dose 10 mg bis in die (bid) anche nel mantenimento, rispetto ai 5 mg bid, nei pazienti che avevano già effettuato terapia con anti-TNF α . Il trattamento con tofacitinib ha inoltre dimostrato out come migliori rispetto al placebo anche in termini di qualità di vita, valutata tramite questionari come IBDQ [40].

Tra il tofacitinib e i farmaci biologici non è stato ancora fatto uno studio di comparazione diretto ma il tofacitinib in una recente meta-analisi ha registrato la maggior probabilità di essere il miglior trattamento in assoluto, con miglior successo per una remissione clinica prolungata. Il vedolizumab sembra essere al secondo posto, seguito dalle molecole anti-TNF α , dove l'Infliximab ha mostrato la probabilità di essere il migliore, seguito dall'Adalimumab e Golimumab [50].

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine del tofacitinib, (5 mg e 10 mg bid) in pazienti con RCU da moderata a severa, sono in corso di valutazione nello studio OCTAVE Open [48].

1.2.4 Nella pratica clinica

Valutazioni da effettuare prima dell'inizio del trattamento

Prima dell'inizio del trattamento con tofacitinib è bene valutare:

- Infezione da TBC: i pazienti devono essere valutati ed esaminati per infezione latente o attiva primaria. I pazienti con TBC latente, risultati positivi al test,

devono essere trattati con terapia anti-tubercolare standard prima di iniziare il trattamento.

- HBV e HCV: lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito prima di iniziare la terapia con tofacitinib anche se non è noto l'effetto di questo farmaco sulla riattivazione virale, visto che i pazienti positivi per epatite sono stati esclusi dagli studi clinici [51].
- Linfociti: devono essere valutati i linfociti al basale e nei 3 mesi successivi all'inizio del trattamento, poiché il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dell'incidenza di linfopenia rispetto al placebo. Si sconsiglia di iniziare o continuare nei pazienti con conta linfocitaria inferiore a 750 cellule/mm³. Anche i neutrofilii devono essere monitorati al basale e poi durante la terapia. Si sconsiglia di iniziare il trattamento con tofacitinib nei pazienti con valori inferiori a 1.000 cellule/mm³.
- Emoglobina: il trattamento con tofacitinib è associato ad una riduzione dei livelli di emoglobina, pertanto, si sconsiglia di iniziare la terapia in pazienti con un valore di emoglobina inferiore a 9 g/dl.
- Profilo lipidico: il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dei parametri lipidici; è pertanto consigliato dosare l'assetto lipidico prima e durante la terapia. Effetti massimi sono stati osservati generalmente entro 6 settimane e la valutazione dei parametri lipidici deve essere eseguita dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento. In caso di iperlipidemia i pazienti devono essere trattati secondo le linee guida per la gestione dell'iperlipidemia con statine. I cambiamenti del profilo lipidico sono tuttavia reversibili dopo interruzione del tofacitinib.
- Funzionalità epatica e funzionalità renale [47, 51].

	On starting	4–8 weeks after starting	Every 3 months from then on
Lymphocytes	✓		✓
Neutrophils	✓	✓	✓
Haemoglobin	✓	✓	✓
Lipids		✓	
Liver enzymes	It is also recommended that liver values be regularly monitored and that the reason for any elevation in liver enzymes be investigated immediately		
Do not start treatment in patients with:	Lymphocyte count <750 cells/mm ³	Neutrophil count <1000 cells/mm ³	Haemoglobin levels <9 g/dl

Tabella 7: Raccomandazioni per il monitoraggio clinico dei pazienti trattati con Tofacitinib [47].

I pazienti con IBD hanno un rischio più elevato di infezioni gravi e di riattivazione dell'infezione da Herpes Zoster (HZ), un rischio aumentato dal trattamento con tofacitinib ma anche agenti biologici, tiopurine, corticosteroidi o terapie combinate. Pertanto, è opportuno valutare la necessità di vaccinare questi pazienti come misura preventiva. Sarebbe infatti opportuno che tutti i pazienti abbiano completato le vaccinazioni, in accordo con le linee guida vigenti sull'immunizzazione, prima dell'inizio della terapia per poter ottenere la migliore risposta possibile. Visto l'aumentato rischio di comparsa di HZ, deve essere presa in considerazione la vaccinazione profilattica per zoster. Si raccomanda inoltre di non somministrare vaccini vivi in concomitanza in corso di terapia con Tofacitinib [47, 51].

Modalità di somministrazione, posologia e gestione

Il tofacitinib viene somministrato per via orale due volte al giorno, vista la breve emivita. La dose raccomandata di farmaco per la fase di induzione è di 10 mg bid per 8 settimane. Per la fase di mantenimento si raccomandano 5 mg bid.

Tuttavia, se dopo le prime 8 settimane di trattamento non si è raggiunto un adeguato beneficio terapeutico, la dose di 10 mg bid può essere prolungata per altre 8 settimane (16 settimane totali), proseguendo poi con 5 mg bid per il mantenimento. Se entro la settimana 16 di trattamento con 10 mg bid non si ottiene beneficio clinico, la terapia deve essere interrotta.

Nel corso della terapia di mantenimento, in caso di perdita di risposta o riacutizzazione dei sintomi, può essere valutato l'impiego di 10 mg bid di tofacitinib per la durata più

breve possibile. Bisogna infatti prestare attenzione ai pazienti che presentano fattori di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV), nei quali il dosaggio di 10 mg va impiegato per il più breve tempo possibile [51].

Se si è verificata una perdita di risposta dopo sospensione del trattamento, è possibile prendere in considerazione la reinduzione con Tofacitinib 10 mg bid [40, 51].

Il dosaggio va inoltre aggiustato in caso di:

- Compromissione epatica
- Pazienti con bassi valori di emoglobina
- Pazienti con bassa conta di linfociti o di neutrofilo [51].

Compromissione epatica	Classificazione	Aggiustamento di dose
Lieve	Child Pugh A	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Moderata	Child Pugh B	La dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 5 mg due volte al giorno. La dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 10 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).
Grave	Child Pugh C	Tofacitinib non deve essere usato in pazienti affetti da grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 8: Aggiustamento della dose per compromissione epatica [51].

Compromissione renale	Clearance della creatinina	Aggiustamento di dose
Lieve	50-80 ml/min	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Moderata	30-49ml/min	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Grave	<30 ml/min	La dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità renale è di 5 mg due volte al giorno. La dose deve essere ridotta a 5mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità renale è di 10mg due volte al giorno. I pazienti affetti da compromissione renale grave devono mantenere una dose ridotta anche dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 9: Aggiustamento della dose per compromissione renale [51].

basso valore dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (g/dl)	Raccomandazione
Riduzione inferiore o uguale a 2 g/dl e valore superiore o uguale a 9,0 g/dl	La dose deve essere mantenuta.
Riduzione superiore a 2 g/dl o valore inferiore a 8,0 g/dl (confermata da test ripetuti)	La somministrazione deve essere sospesa fino a quando i valori di emoglobina non si siano normalizzati.

Tabella 10: Aggiustamento della dose per bassi valori di emoglobina [51].

Bassa conta linfocitaria assoluta (ALC) (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (cellule/mm³)	Raccomandazione
ALC maggiore o uguale a 750	La dose deve essere mantenuta.
ALC 500-750	<p>Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali in questo intervallo agli esami di routine) la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando l'ALC non sia maggiore di 750.</p> <p>Per i pazienti che ricevono tofacitinib 10 mg due volte al giorno, il dosaggio deve essere ridotto a tofacitinib 5 mg due volte al giorno.</p> <p>Per i pazienti che ricevono tofacitinib 5 mg due volte al giorno, la somministrazione deve essere interrotta.</p> <p>Quando l'ALC è maggiore di 750, il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche.</p>
ALC minore di 500	Se il valore di laboratorio è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta.

Tabella 11: Aggiustamento della dose per bassi valori alla conta linfocitaria [51].

Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC) (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (cellule/mm³)	Raccomandazione
ANC maggiore di 1.000	La dose deve essere mantenuta.
ANC 500-1.000	<p>Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali in questo intervallo agli esami di routine), la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando l'ANC non sia maggiore di 1.000.</p> <p>Per i pazienti che ricevono tofacitinib 10 mg due volte al giorno, il dosaggio deve essere ridotto a tofacitinib 5 mg due volte al giorno.</p> <p>Per i pazienti che ricevono tofacitinib 5 mg due volte al giorno, la somministrazione deve essere interrotta.</p> <p>Quando l'ANC è maggiore di 1.000, il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche.</p>
ANC inferiore a 500	Se il valore di laboratorio è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta.

Tabella 12: Aggiustamento della dose per bassi valori di neutrofili [51].

Controindicazioni

Il trattamento con tofacitinib è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad eccipienti
- Tuberculosis attiva, infezioni gravi o opportunistiche
- Gravidanza e allattamento
- Compromissione epatica severa [51].

Interazioni

Dovrebbe essere evitato il trattamento di associazione del tofacitinib con farmaci biologici e immunosoppressori potenti a causa del possibile aumento dello stato immunosoppressivo e dell'aumentato rischio di infezione [51]. Non sono infatti stati effettuati studi su terapie di associazione.

Sicurezza ed effetti avversi

Un'analisi integrata della sicurezza degli studi clinici sul tofacitinib, che prende in considerazione 1157 pazienti con RCU trattati con tofacitinib per un massimo di 4.4 anni, ha mostrato come il Tofacitinib sia in generale ben tollerato. Proporzioni simili di pazienti con eventi avversi e seri eventi avversi sono state osservate nel gruppo del placebo e nel

gruppo in trattamento con Tofacitinib. Le infezioni severe e le neoplasie risultano essere infrequenti [48].

Tra le reazioni avverse più comuni:

- Cefalea
- Infezioni
- Anemia
- Linfopenia
- Vomito, nausea
- Diarrea
- Artralgie.

Infezioni

Il tofacitinib non deve essere utilizzato in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni localizzate. I pazienti durante e dopo il trattamento devono essere attentamente monitorati per valutare lo sviluppo di segni e sintomi di infezione. In caso di sviluppo di un'infezione grave, opportunistica o sepsi, il trattamento deve essere interrotto. Si raccomanda inoltre cautela nel trattamento degli anziani e nella popolazione diabetica poiché presentano una maggiore incidenza di infezioni. [51].

Neoplasie

Esiste la possibilità che il tofacitinib influenzi le difese dell'ospite contro i tumori maligni. Sono stati osservati (in studi clinici e nella fase post commercializzazione) tumori maligni tra cui, ma non solo: linfomi, cancro del polmone, cancro al seno, melanoma, cancro della prostata e del pancreas. Ma l'effetto di questo farmaco sullo sviluppo e sulla progressione dei tumori maligni non è noto [51].

Eventi tromboembolici

Il tofacitinib può aumentare il rischio di TEV, sia TVP che EP, in pazienti ad alto rischio. I dati suggeriscono che il rischio è maggiore nei pazienti che assumono tofacitinib 10 mg e in quelli trattati per lungo periodo. Pertanto, dosi di mantenimento di 10 mg non sono

raccomandate nei pazienti a rischio. Tutti i pazienti devono essere valutati per la presenza di fattori di rischio per TEV, devono essere monitorati per segni e sintomi indicativi di TEV e informati a rivolgersi immediatamente ad un medico se si manifestano tali sintomi [47].

Profilo lipidico ed eventi cardiovascolari

I pazienti trattati con tofacitinib hanno mostrato un aumento della concentrazione di lipidi nel sangue (colesterolo totale, LDL e HDL). Tuttavia, i rapporti TC/HDL-C e LDL-C/HDL-C, che sono migliori predittori del rischio cardiovascolare rispetto ai singoli lipidi, sono rimasti invariati [47].

Costi e produzione

Sicuramente uno dei vantaggi maggiori rispetto alla terapia biologica sono i costi di produzione, inferiori rispetto a quelli dei farmaci biologici. Questi ultimi sono prodotti mediante ingegneria genetica ed eventuali modifiche del processo produttivo possono comportarne variazioni di efficacia e immunogenicità. Al contrario le SMDs sono prodotte mediante sintesi chimica, il che significa che non vi è variabilità nella loro composizione [40, 52].

2 STUDIO CLINICO

2.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare l'efficacia del trattamento con tofacitinib nella reale pratica clinica in una serie di pazienti affetti da RCU afferenti all'IBD Unit dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona.

In particolare, l'obiettivo primario è stato quello di valutare l'efficacia (effectiveness) del trattamento con tofacitinib alla VIII settimana di trattamento, termine del periodo di induzione.

Come obiettivi secondari abbiamo valutato l'efficacia del trattamento con tofacitinib dopo la VIII settimana e il profilo di sicurezza del farmaco.

2.2 Pazienti e metodi

2.2.1 Disegno di studio e raccolta dati

Questo è uno studio retrospettivo osservazionale che è stato condotto su dati ricavati da pazienti presi in carico dall'IBD Unit di Ancona. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di RCU che hanno intrapreso la terapia con tofacitinib e che hanno completato il ciclo di induzione di 8 settimane.

La raccolta dati è iniziata a marzo 2021 con la prima prescrizione di tofacitinib presso l'IBD Unit di Ancona ed è ancora in corso. Per questo studio sono stati presi in considerazione i dati raccolti da marzo 2021 ad agosto 2022.

Per ogni paziente arruolato sono state raccolte le caratteristiche anagrafiche e cliniche (sesso, età, comorbidità, allergie/intolleranze, pregressa chirurgia) e le caratteristiche della malattia (anno di diagnosi della RCU, durata di malattia, estensione della malattia secondo la classificazione di Montreal, presenza di manifestazioni extraintestinali, pregressa terapia con farmaci biologici o azatioprina, terapia con corticosteroidi). I dati sono stati ottenuti da una revisione completa delle loro cartelle cliniche.

Al momento dell'arruolamento, prima di iniziare la terapia con tofacitinib, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi e hanno eseguito lo screening pre-biologico,

composto da esami virologici (sierologia per HBV, HCV, EBV, CMV, HSV, HZV, HIV), intradermoreazione di Mantoux o Quantiferon test e ricerca di anticorpi anti-nucleo e anti-DNA nativo al fine di escludere la presenza di infezioni virali attive ed escludere una tubercolosi latente. È stata valutata anche la presenza di storia familiare di trombosi venosa e sono stati eseguiti alcuni accertamenti per valutare lo stato trombofilico del paziente (D-Dimero, fibrinogeno, PT/INR, omocisteina).

2.2.2 Modalità di somministrazione del farmaco e follow-up

Il farmaco è stato prescritto rispettando le tempistiche della fase di induzione (10mg bid per 8 settimane) e di mantenimento (5mg bid). Alcuni dei pazienti in trattamento hanno necessitato di un periodo di induzione ulteriore di 8 settimane (16 settimane totali) con la dose di 10 mg bid, come da scheda tecnica.

Le valutazioni cliniche, laboratoristiche ed endoscopiche sono state effettuate all'inizio del trattamento (T0) e poi a:

- 8 settimane (T1)
- 16 settimane (T2)
- 6 mesi (T3)
- 1 anno (T4) dall'inizio del trattamento.

Ad ogni follow-up sono stati valutati:

- Mayo clinico (Tab. 1 e 3)
- Mayo endoscopico (Fig. 8)
- Mayo totale (Tab. 1 e 2)
- Proteina C Reattiva (PCR)
- Calprotectina fecale (FC)
- Necessità di terapia con steroidi
- Qualità di vita
- Comparsa di eventi avversi.

I livelli sierici di proteina C reattiva (PCR) ed i livelli fecali di calprotectina sono stati valutati utilizzando metodiche standard. La qualità di vita è stata valutata nei vari intervalli di tempo utilizzando il questionario IBDQ-32 (in allegato) che valuta l'esperienza di pazienti su quattro domini di funzionamento e benessere: sintomi intestinali e sistemici, funzione emotiva e sociale. Nel particolare il questionario è composto da 32 domande, ogni domanda utilizza una scala a 7 punti per indicare le esperienze relative ai sintomi e alla sfera emotiva e sociale nelle 2 settimane precedenti, con 1 che indica la frequenza dei sintomi più alta o una maggior interferenza della malattia sulla sfera emotiva/sociale e 7 che indica la frequenza/gravità dei sintomi più bassa o una minore interferenza sulla sfera emotiva e sociale.

2.2.3 Outcomes

L'efficacia del farmaco è stata valutata in termini di risposta clinica ed endoscopica, remissione clinica ed endoscopica, miglioramento degli indici laboratoristici di flogosi (PCR e calprotectina fecale) e della qualità di vita del paziente.

Per risposta clinica intendiamo la riduzione del Mayo score totale di ≥ 3 punti rispetto al basale con una riduzione di almeno 1 punto del subscore del sanguinamento rettale o un punteggio assoluto del sanguinamento rettale di 0 o 1, mentre per remissione clinica intendiamo un Mayo score totale ≤ 2 e nessun subscore >1 .

La risposta endoscopica è stata definita come una riduzione del Mayo score endoscopico ≥ 1 , mentre la guarigione mucosale (remissione endoscopica) come Mayo score endoscopico ≤ 1 .

I valori di PCR sono stati considerati normali se $< 0,5-1$ mg/dl, quelli di calprotectina fecale: negativa ≤ 100 mcg/ e positiva > 100 mcg/g.

Il punteggio totale dell'IBDQ-32 per la valutazione della qualità di vita viene calcolato come somma di tutti e 32 gli item (intervallo di punteggio 32-224). Più il punteggio è alto e migliore è la HRQoL.

Per la valutazione della sicurezza sono stati considerati gli eventi avversi maggiori o minori riferiti e manifestati dai pazienti durante il trattamento, come ad esempio la comparsa di infezioni o la comparsa di trombosi venosa profonda.

Nello studio è stata inoltre valutata la necessità di ricorrere a terapia steroidea per il mancato completo controllo della sintomatologia.

2.3 Analisi statistica

Per lo studio delle caratteristiche dei pazienti è stata eseguita un'analisi descrittiva. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri e proporzioni (%). Le variabili continue, espresse come mediana (range interquantile (IQR)), sono state confrontate con il Paired T-test. Le variabili ordinali espresse come mediana e IQR sono state confrontate con il Wilcoxon Signed-Rank test. Tutti i test sono stati utilizzati, secondo appropriatezza, a singola coda con un valore di significatività di $p < 0,05$. Le analisi statistiche sono state eseguite con MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; 2018).

2.4 Risultati

2.4.1 Caratteristiche dei pazienti

Nel seguente studio sono stati reclutati 8 pazienti affetti da RCU. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 15.

L'età mediana di questa coorte era 42,5 anni [IQR=18,2] con il 50% dei pazienti di sesso maschile. La durata mediana della malattia era di 13,5 anni [IQR=4,5].

La maggior parte dei pazienti (62,5%) era affetta da pancolite ulcerosa, mentre la restante parte da colite sinistra (25%) e una paziente era affetta da proctite. Il 50% dei pazienti presentava manifestazioni extraintestinali, tutte di tipo articolare.

Sette degli 8 pazienti valutati (87%) erano già stati trattati in precedenza con almeno un farmaco biologico, in particolare: l'86% dei pazienti con Golimumab, il 71% con Adalimumab, un altro 71% con Vedolizumab, il 57% dei pazienti con Infliximab e il 14% con Ustekinumab. Quattro pazienti su 8 (50%) avevano inoltre effettuato trattamento con Azatioprina. Soltanto un paziente era naïve per terapia biologica. In anamnesi 2 pazienti hanno riportato intolleranza all'Infliximab con manifestazioni cutanee (rash cutaneo) e sindrome vertiginosa.

Tre pazienti su 8 (37%) presentavano comorbidità tra cui: morbo di Basedow, psoriasi paradossa, dermatite atopica, steatosi epatica, ipercolesterolemia e un portatore occulto di HBV.

Caratteristiche dei pazienti	
Età, mediana [IQR]	42,5 [18,2]
Durata malattia, mediana [IQR]	13,5 [4,5]
Sesso, N. (%)	
- Maschi	4 (50%)
- Femmine	4 (50%)
Classificazione di Montreal, N. (%)	
- Proctite	1 (12,5%)
- Colite sinistra	2 (25%)
- Pancolite	5 (62,5%)
Manifestazioni extraintestinali, N. (%)	4 (50%)
- Articolari	4 (100%)
- Oculari	0%
- Dermatologiche	0%
Comorbidità, N. (%)	3 (37%)
Intolleranze/allergie, N. (%)	2 (25%)
Pregressa terapia biologica, N. (%)	7 (87%)
- Infliximab	4 (57%)
- Adalimumab	5 (71%)
- Golimumab	6 (86%)
- Vedolizumab	5 (71%)
- Ustekinumab	1 (14%)
Terapia con Azatioprina, N. (%)	4 (50%)

Tabella 14: Riassunto caratteristiche dei pazienti in trattamento con tofacitinib.

2.4.2 Efficacia alla VIII settimana di trattamento

Nella Tabella 16 sono confrontate le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed endoscopiche dei pazienti all'inizio del trattamento e all'VIII settimana (T1), termine del periodo di induzione con tofacitinib 10 mg bid.

Dopo 8 settimane di trattamento nei pazienti si è osservato un miglioramento della sintomatologia con riduzione del Mayo score clinico mediano rispetto al T0 da 7 [IQR: 1,25] a 2,5 [IQR: 4] con una $p=0,028$.

La mediana del Mayo score endoscopico è rimasta invariata da 3 [IQR: 1] a 3 [IQR: 1,25] con una $p=0,386$. In particolare 4 pazienti hanno mostrato un punteggio invariato di 3 e un paziente ha mostrato un aumento del Mayo score endoscopico di 1 punto.

Il Mayo score totale ha mostrato una riduzione da un valore mediano di 9,5 [IQR: 1,5] a 4,5 [IQR: 4,75], con una $p=0,036$.

La risposta clinica si è verificata in 4 pazienti su 8 (50%); mentre la remissione clinica si è verificata soltanto in 1 paziente su 8 (12,5%). La risposta endoscopica si è verificata in 2 pazienti su 8 (25%), così come la remissione endoscopica (25%).

I test di laboratorio hanno evidenziato una diminuzione dei valori mediani di PCR da 1,36 mg/dl [IQR: 4,08] al T0 a 0,74 mg/dl [IQR: 1,29] al T1, con una $p=0,076$ e un aumento dei valori mediani della calprotectina fecale: 850 mcg/g [706,2] al T1 vs 715 mcg/g [954,5] al T0, con una $p=0,235$.

Nessuno dei pazienti in trattamento ha raggiunto a 8 settimane la remissione profonda.

I questionari IBDQ-32, dopo 8 settimane di trattamento con tofacitinib, hanno rivelato un miglioramento della qualità di vita passando da un punteggio mediano di 119/224 [IQR: 46] a 137,5/224 [IQR: 94], con punteggio massimo di 215 al T1 vs 176 prima dell'inizio del trattamento, con una $p=0,015$.

Prima dell'inizio del trattamento con tofacitinib il 62,5% dei pazienti (5 pazienti su 8) era in terapia con steroidi, al T1 si è passati al 12,5% (1 paziente su 8).

Dopo le 8 settimane di trattamento 2 pazienti su 8 (25%) hanno dovuto interrompere la terapia con tofacitinib: uno per mancata risposta terapeutica associata a comparsa di febbre e infezione da *Clostridium Difficile*, un altro per peggioramento clinico per cui è

stato sottoposto ad intervento chirurgico di colectomia totale. Il paziente con riscontro di positività per le tossine del *C. Difficile* era anche l'unico paziente che a 8 settimane eseguiva terapia corticosteroidica per scarsa risposta del trattamento.

Gli altri 6 pazienti hanno proseguito con il trattamento: 2 su 6 (33,3% del totale) sono passati a mantenimento standard con tofacitinib 5mg bid, mentre gli altri 4 (66,6%) hanno proseguito con terapia di induzione con 10 mg bid per altre 8 settimane.

	<i>T0</i>	<i>T1</i>	P value
Mayo clinico, mediana [IQR]	7 [1,25]	2,5 [4]	0,028*
Mayo endoscopico, mediana [IQR]	3 [1]	3 [1,25]	0,386
Mayo totale, mediana [IQR]	9,5 [1,5]	4,5 [4,75]	0,036*
PCR (mg/dl), mediana [IQR]	1,36 [4,08]	0,74 [1,29]	0,076
Calprotectina fecale (mcg/g), mediana [IQR]	715 [954,5]	850 [706,2]	0,235
IBDQ-32, mediana [IQR]	119 [46]	137,5 [94]	0,015*

Tabella 15: Valutazione dei pazienti a T0 e a T1. *Differenza statisticamente significativa con P value <0,05.

2.4.3 Efficacia dopo l'VIII settimana di trattamento

A T2, ovvero a 16 settimane, hanno eseguito il follow-up 5 pazienti dei 6 che avevano proseguito il trattamento con tofacitinib. Un paziente non è ancora arrivato alle 16 settimane di trattamento complessive, ma sta proseguendo la terapia. Quattro pazienti su 6 (67%) sono arrivati al T2 dopo un periodo aggiuntivo di induzione a 10 mg bid.

Dal T0 al T2 quello che si è osservato è una riduzione del valore mediano del Mayo score clinico, che ha raggiunto un valore mediano di 0 [IQR: 2] da un valore di 7 [IQR: 1,25] per una riduzione delle scariche giornaliere, risoluzione del sanguinamento rettale e miglioramento delle condizioni generali. Anche il Mayo endoscopico mostra una

diminuzione, passando da un punteggio mediano di 3 [IQR: 1] al T0 a 1,5 [IQR: 1,25] al T2. Visto il miglioramento clinico e la diminuzione del Mayo score endoscopico, anche il Mayo totale mostra un andamento in riduzione passando da un valore mediano di 9,5 [IQR: 1,5] a 2 [IQR: 1].

La remissione clinica è stata raggiunta in 3 pazienti su 5 (60%). Tutti questi pazienti avevano già raggiunto la remissione clinica al T1. La remissione endoscopica è stata raggiunta in 2 pazienti su 5 (40%), mentre altri due hanno ottenuto una risposta endoscopica.

La PCR dopo 16 settimane di trattamento mostra una riduzione dal T0, passando da un valore mediano di 1,36 mg/dl [IQR: 4,08] a 0,35 mg/dl [IQR: 1,22], anche la calprotectina fecale al T2 ha subito una diminuzione fino ad arrivare ad un valore mediano di 159,5 mcg/g [IQR: 518], partendo da un valore mediano al T0 di 715 mcg/g [IQR: 954,5].

Un paziente su 5 (20%) al T2 ha raggiunto la remissione profonda.

La qualità di vita mostra un miglioramento passando da un valore mediano di 120/224 [IQR: 45] a T0 a 200/224 [IQR: 43] a T2, con un punteggio massimo di 216.

Un solo paziente a 16 settimane dall'inizio del trattamento ha necessitato di terapia con steroidi.

Una paziente su 5 al termine delle 16 settimane, nonostante una prolungata induzione con 10 mg bid, non ha mostrato un miglioramento delle condizioni clinico-laboratoristiche ed endoscopiche, ed ha pertanto interrotto il trattamento per *primary failure*.

Per quanto riguarda i successivi follow-up, solo 3 pazienti su 5 hanno raggiunto il controllo a 6 mesi (T3) e 2 su 5 quello ad un anno (T4). I parziali dati a nostra disposizione mostrano che il miglioramento clinico si è mantenuto nei pazienti che proseguono il trattamento sia al T3 (mediana del Mayo clinico 1 [IQR: 1]) che al T4 (mediana del Mayo clinico 0). Non in tutti i pazienti è stato possibile eseguire una colonscopia o rettoscopia; pertanto, non abbiamo dati completi riguardo alla risposta endoscopica. Dal punto di vista laboratoristico, dopo 16 settimane di trattamento, la PCR ha sempre mostrato valori mediani nel range di normalità, mostrando un andamento in ulteriore riduzione al T3 con un punteggio mediano di 0,17 mg/dl [IQR: 0,12] e un valore mediano

di 0,3 mg/dl al T4. La calprotectina fecale, con valore mediano al T3 di 623 mcg/g [IQR: 185] e al T4 452 mcg/g [IQR: 189], non ha mai raggiunto valori mediani al di sotto del cut-off di normalità, ma mostra tendenzialmente un andamento in riduzione rispetto al T0.

Nessun paziente, a 6 mesi e a 1 anno, ha necessitato di terapia con corticosteroidi.

Nei grafici sottostanti viene riassunto l'andamento della PCR, della calprotectina fecale e della HRQoL.

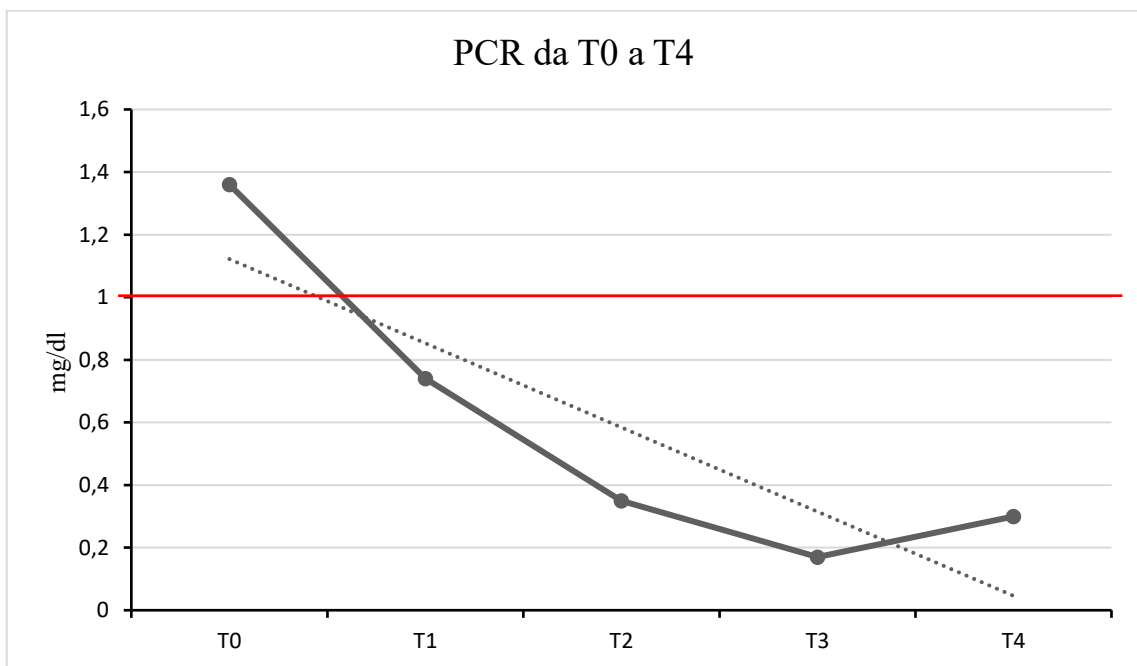


Grafico 1: Andamento della PCR da T0 a T4.

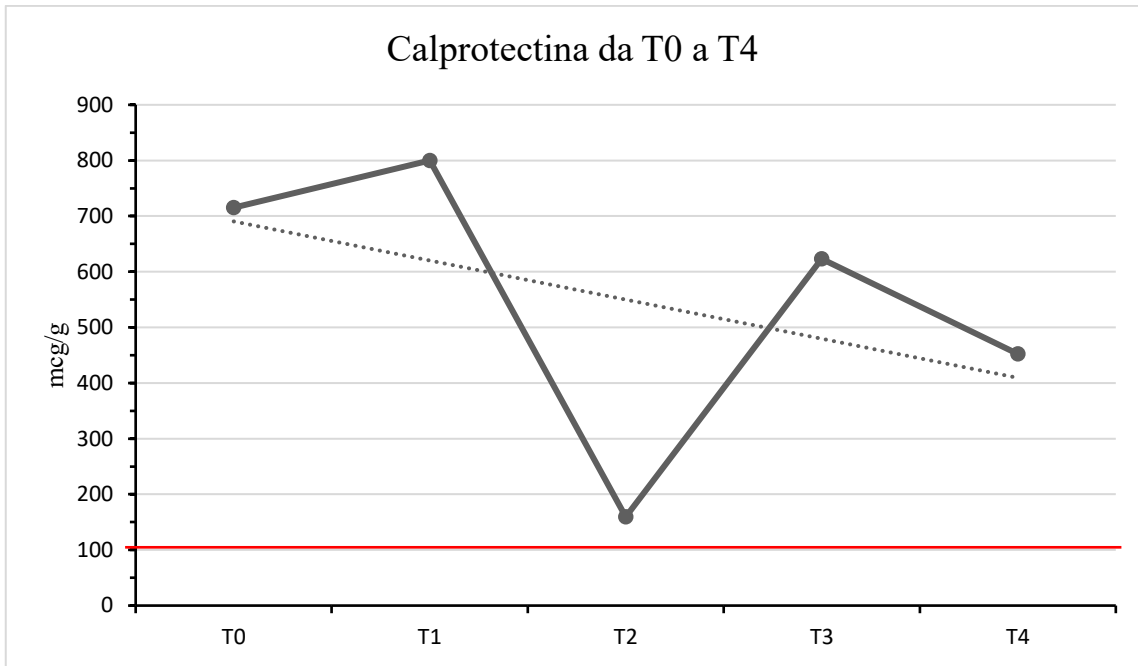


Grafico 2: Andamento della calprotectina da T0 a T4.

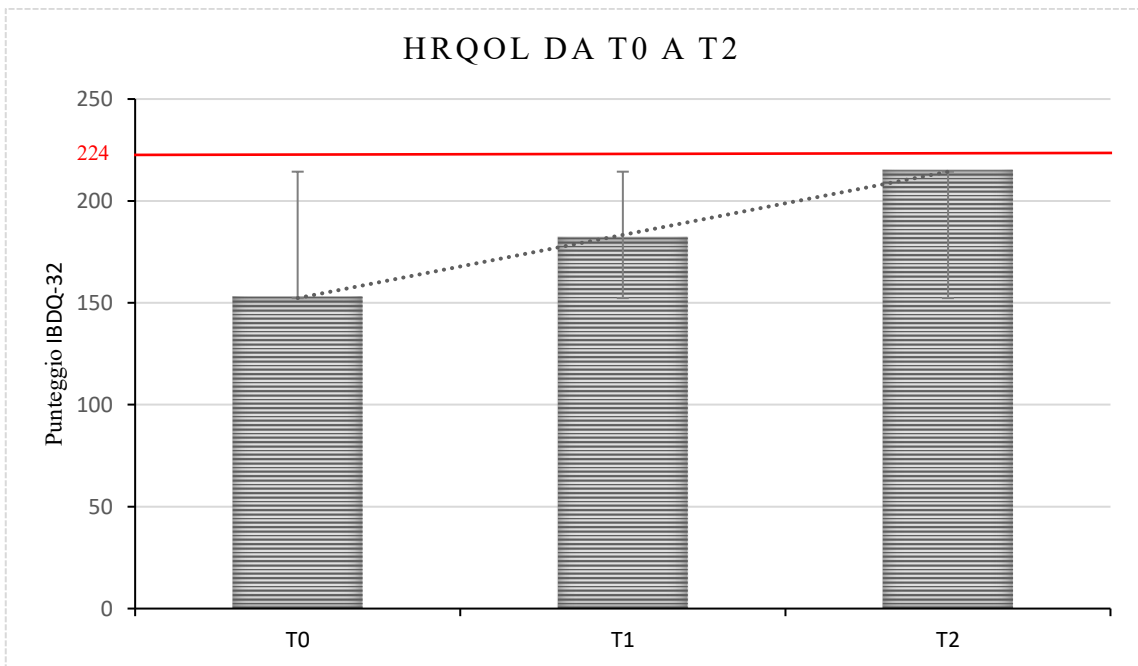


Grafico 3: Andamento HRQoL da T0 a T2

2.4.4 Sicurezza

In tutti i pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con tofacitinib non sono state registrate reazioni avverse al farmaco o reazioni da ipersensibilità ritardata. Degli 8 pazienti in trattamento, 2 hanno manifestato episodi infettivi:

- In un paziente si è verificata un'infezione da *Clostridium Difficile* che ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento con tofacitinib dopo la terapia di induzione, sia per l'episodio infettivo sia per *primary flailure*.
- L'altro paziente ha necessitato di ricovero per gastroenterite acuta, trattata e risolta con terapia antibiotica endovena. La terapia con tofacitinib è stata ripresa alla risoluzione dell'episodio infettivo.

Nessuno dei pazienti in trattamento ha ripotato sintomatologia riconducibile a tromboembolismo nel corso del trattamento, né eventi cardiovascolari o riattivazione di Herpes Zoster. In nessun paziente, inoltre, si sono verificate alterazioni significative del profilo lipidico, dell'emocromo e dei leucociti (linfociti e neutrofili), della funzione renale o dei test epatici. Non è stata necessaria, pertanto, alcuna sospensione del trattamento o aggiustamento della dose.

Non sono stati riportati altri eventi al di fuori degli effetti avversi già noti per il tofacitinib.

2.5 Limiti dello studio

Il limite principale dello studio risiede nell'esiguità del campione esaminato che determina la possibilità di raccogliere i dati di pochi pazienti, seguiti presso un unico Centro. Altri limiti risiedono nella mancanza di controlli endoscopici ai vari intervalli di follow-up, non sempre previsti dalla pratica clinica.

2.6 Discussione

I nostri risultati, nonostante i limiti dello studio, forniscono informazioni importanti che potranno essere utili per il miglioramento della gestione dei pazienti con RCU nella reale pratica clinica e per confermare il posizionamento del tofacitinib nell'algoritmo terapeutico della RCU.

Ciò che emerge dai risultati di questo studio è che il tofacitinib risulta essere un farmaco efficace e maneggevole, anche per i pazienti che nel corso della loro malattia hanno sperimentato plurimi fallimenti alla terapia biologica. Infatti, 7 pazienti su 8 erano già failure a plurime linee di trattamento con farmaci biologici e il tofacitinib ha permesso il controllo dei sintomi nella gran parte dei casi. A testimonianza di ciò un paziente che aveva mostrato fallimento della terapia a 5 farmaci biologici (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab ed Ustekinumab) dopo 16 settimane di trattamento con tofacitinib 10 mg bid, ha raggiunto la deep remission, con remissione clinica ed endoscopica e normalizzazione degli indici di flogosi. Parallelamente il paziente naïve per terapia biologica ha mostrato una risposta importante e rapida già a 8 settimane (remissione clinica ed endoscopica), confermando l'importanza che potrebbe avere il tofacitinib nel trattamento precoce di pazienti che non hanno ancora intrapreso terapia con farmaci biologici.

Il tofacitinib risulta essere rapido nel migliorare la sintomatologia dei pazienti, nel risolvere il sanguinamento rettale e nel migliorare le condizioni generali e la qualità di vita. La riduzione del Mayo clinico mediano già dopo 8 settimane di trattamento (7 vs 2,5) è statisticamente significativa ($p=0,028$) così come lo è la riduzione del Mayo totale (9,5 vs 4,5, $p=0,036$). Considerando tutti i pazienti, il 50% ha mostrato risposta clinica al T1 e questo in linea con la risposta precoce al tofacitinib che era stata già precedentemente osservata negli studi OCTAVE e anche da uno studio osservazionale, prospettico e multicentrico condotto su 113 pazienti [53]. Nei pazienti che rispondono è importante notare come questa risposta sia mantenuta nel tempo, comportando successivamente anche un miglioramento endoscopico e laboratoristico.

Nonostante la rapidità d'azione, alcuni pazienti hanno bisogno di più tempo per raggiungere la remissione profonda. È per questo che pazienti senza remissione clinica al T1 hanno beneficiato del proseguimento della terapia con 10 mg bid per altre 8 settimane, fino ad un massimo di 16 per poi passare a mantenimento standard con 5 mg bid di tofacitinib.

Un dato importante è quello che ricaviamo dai questionari IBDQ-32 che ci forniscono un'idea della HRQoL dei pazienti, qualità di vita strettamente correlata alla sintomatologia. Parallelamente al miglioramento della clinica si assiste infatti ad un miglioramento progressivo della qualità di vita tra T0 e T1, anche qui statisticamente significativo ($p=0,007$) e che si riscontra anche a lungo termine. La qualità di vita è sicuramente un parametro molto importante da tenere in considerazione nel percorso terapeutico dei pazienti e che ci fornisce un dato indiretto dell'efficacia della terapia.

I valori di PCR mostrano un andamento in miglioramento, ma i risultati ottenuti non sono statisticamente significativi ($p>0,05$), così come i valori della calprotectina fecale. Ricordiamo che i biomarcatori ad oggi non sono bersagli principali del trattamento della RCU, ma sono parametri importanti per una valutazione indiretta e complessiva del paziente.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti avversi riportati in questa coorte di pazienti sono effetti trattabili e già noti per essere riscontrati durante il trattamento con tofacitinib. Dal nostro studio il tofacitinib sembra mostrare un buon profilo di sicurezza e tollerabilità ma per una valutazione più accurata è bene acquisire ancora più dati.

2.7 Conclusioni

Nonostante i tanti trattamenti a disposizione, la gestione dei pazienti con RCU da moderata a severa rimane una sfida.

L'esperienza nella pratica clinica, così come il nostro studio, sicuramente fornirà importanti dati sulla reale efficacia e sicurezza di questo farmaco, ma ciò che emerge dalle vari esperienze è che il tofacitinib sembra davvero essere un'arma importante per il trattamento di questa patologia e una possibilità in più per quei pazienti che mostrano multipli fallimenti per le terapie già approvate da anni. Inoltre le SMDs hanno indubbi vantaggi di compliance, maneggevolezza e costi che sicuramente vanno considerati.

La patogenesi delle IBD è complessa e diversificata e una migliore comprensione dei meccanismi critici che guidano l'infiammazione sarà necessaria per migliorare sempre di più il target terapeutico. Inoltre, è opportuno notare che non tutti i pazienti rispondono ad un particolare farmaco (che si tratti di una SMDs o un farmaco biologico), quindi una migliore conoscenza dei meccanismi coinvolti nelle differenze e la scoperta di corrispondenti biomarcatori potrebbero essere decisive per trovare il miglior trattamento possibile per ogni paziente [39].

3 Bibliografia e sitografia

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. "Ulcerative colitis". *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, pp. 74, (2020)
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. "Ulcerative colitis". *Lancet*, vol. 389, pp. 1756-70, (2017)
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. "Third European Evidence-Based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestation, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders". *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 11, pp. 649-670, (2017).
4. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. "Diagnosis and classification of ulcerative colitis". *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, pp. 463-466, (2014)
5. Young-Sung C, Jong-Kyu K, Wan-Jung K. "Clinical characteristics and prognosis of patients with ulcerative colitis that shows rectal sparing at initial diagnosis". *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, vol.13, pp. 407-415, (2021).
6. Patil DT, Odze RD. "Backwash is Hogwash: the clinical significance of ileitis in ulcerative colitis". *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 112, pp. 1211-1214, (2017)
7. Lynch WD, Hsu R. "Ulcerative colitis". *StatPearls [internet]*, (2022)
8. Du L, Ha C. "Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis". *Gastroenterology Clinics of North America*, vol.49, pp. 643-654, (2020)
9. Molodecky NA, Shian Soon I, Rabi DM, et al. "Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review". *Gastroenterology*, vol.142 pp.46-54, (2012)
10. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. "East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort". *Gut*, vol. 63, pp. 588-97, (2014)
11. Siew C Ng, Shi HY, Hamidi N, et al. "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies". *Lancet*, vol 390, pp. 2769-78, (2017)

12. Ananthakrishnan AN. "Epidemiology and risk factors for IBD". *Nature review Gastroenterology & Hepatology*, vol.12, pp. 205-217, (2015)
13. Prager M, Buettner J, Buening C. "Genes involved in the regulation of intestinal permeability and the role in the ulcerative colitis". *Journal of Digestive Diseases*, vol.16, pp. 713-722, (2015)
14. Friedman S, Blumberg RS: "Malattie infiammatorie intestinali", in Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, et al Harrison Principi di medicina interna. Milano, CEA, pp 2495-2523, (2021)
15. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. "World Gastroenterology Organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update august 2015". *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 50, pp. 803-818, (2016)
16. Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. "Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease". *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, pp. 33-46, (2017)
17. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. "Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment". *Journal of Digestive Disease*, vol.21, pp. 147-159, (2020)
18. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. "Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial". *Gastroenterology*, vol. 149, pp. 102-109, (2015)
19. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. "Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial". *Lancet*, vol. 389, pp: 1218-1228, (2017)
20. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. "Ulcerative colitis: making the diagnosis". *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 49, pp. 655-669, (2020)
21. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. "Ulcerative colitis: diagnostic and therapeutic algorithms". *Dtsch Arztebl Int*, vol. 117, pp. 564-74, (2020)
22. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. "A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBD". *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, pp. 444-54, (2015)

23. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. “ Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Croh’s disease”. *Gut*, vol.54, pp. 364-368, (2005)
24. Simpson P, Papadakis KA. “Endoscopic evaluation of Patients with inflammatory bowel disease”. *Inflammatory Bowel Disease*, vol. 14, pp. 1287-97, (2008)
25. Pouw RE, Bisschops R, Gecse KB, et al. “Endoscopic tissue sampling-Part2: lower gastrointestinal tract. European society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline”. Published online (2021).
26. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. “European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, vol. 7, pp. 827-51, (2013)
27. <https://www.igibdscores.it/it/>.
28. 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”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, pp.273-290, (2018)
29. Pagnini C, Di Paolo MC, Mariani BM, et al. “Mayo Endoscopic Score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index are equally effective for endoscopic activity evaluation in ulcerative colitis patients in a real life setting”. *Gastroenterology insights*, vol. 12, pp. 217-224, (2021)
30. Portela F, Ministro P, De Deus J, et al. “Health-related quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis: surgical intervention versus immunomodulatory therapy”. *Digestion*, vol. 101, pp. 631-637, (2020)
31. Yaras A, Maher S, DiBonaventura MD. “The inflammatory bowel disease questionnaire in randomized controlled trials of treatment for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis”. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, vol. 7, pp. 189-205, (2020)
32. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. “Selecting therapeutic target in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target”. *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, pp. 1324-38, (2015)

33. Ungaro R, Colombel JF, Lisssoos T, et al. “A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review”. *The American Journal of Gastroenterology*, vol 114, pp. 874-883, (2019)
34. Vecchi M, Castiglione F. “Colite Ulcerosa” in *Malattie dell’apparato digerente*, Milano, Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l., pp. 177-186, ed: (2019-1022)
35. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. “Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, pp. 769-784, (2017)
36. Macaluso FS, Orlando A, Papi C, et al. “Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology”. *Digestive and Liver Disease*, vol. 54, pp. 440-451, (2022)
37. Macaluso FS, Renna S, Orlando A, et al. “The biologics of ulcerative colitis”. *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 17, pp. 175-184, (2017)
38. Macaluso FS, Orlando R, Fries W, et al. “The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases”. *Digestive and Liver Disease*, vol. 50, pp. 675-681, (2018)
39. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. “Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease”. *Gut*, vol. 66, pp. 199-209, (2017)
40. Panés J, Gisbert JP. “Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis”. *Gastroenterologia y Hepatologia*, vol. 42, pp. 403-412, (2019)
41. Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. “Janus kinases in immune cell signaling”. *Immunological Reviews*, vol. 228, pp. 273-87, (2009)
42. Robert Roskoski Jr. “Janus Kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases”. *Pharmacological Research*, vol. 111, pp. 784-803, (2016)
43. O’Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. “JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer”. *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, pp-161-70, (2013)
44. Coskun M, Salem M, Pedersen J, et al. “Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease”. *Pharmacological Research*, vol. 76, pp. 1-8, (2013)

45. Palasik BN, Wang H. “Tofacitinib, the first oral janus kinase inhibitors approved for adult ulcerative colitis”. *Journal of Pharmacy Practice*, vol. 36, pp. 913-921, (2021)
46. Danese S, Grisham MB, Hodge J, et al. “JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease: a hub for multiple inflammatory cytokines”. *Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 310, pp. 155-62, (2015)
47. Lopez-Sanroman A, Esplugues JV, Domenech E. “Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis”. *Gastroenterology & Hepatology*, vol. 44, pp. 39-48, (2021)
48. Sandborn WJ, Panés J, D’Haens Gr, et al. “Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials”. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 17, pp. 1541-1550, (2019)
49. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. “Tofacitinib as induction and maintenance therapy of ulcerative colitis”. *The new England Journal of Medicine*, vol. 376, pp. 1723-36, (2017)
50. Trigo-Vicente C, Gimeno-Bellester V, Garcia-López S, et al. “Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis”. *International Journal of Clinical Pharmacy*, vol 40, pp. 1411-19, (2018)
51. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf
52. Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, et al. “Will novel oral formulation change the management of inflammatory bowel disease?”. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 25, pp. 709-18, (2016)
53. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, et al. “Tofacitinib in ulcerative colitis: real world evidence from the ENEIDA registry”. *Journal of Crohn’s and Colitis*, vol. 15, pp. 35-42, (2021)

4 Allegati

4.1 Questionario sulla qualità della vita di pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBDQ)

Questo questionario è stato ideato per sapere come si è sentito/a durante le ultime 2 settimane. Le verranno fatte delle domande sui sintomi che ha avuto a causa della sua malattia dell'intestino, su come si è sentito/a in generale, e su come è stato il suo umore.

1) Quanto sono state frequenti le evacuazioni durante le ultime 2 settimane? La preghiamo di indicare quanto sono state frequenti le evacuazioni durante le ultime 2 settimane, scegliendo una delle seguenti risposte:

1. EVACUAZIONI FREQUENTI COME NEI MOMENTI PEGGIORI DEL PASSATO, O PEGGIO
2. ESTREMAMENTE FREQUENTI
3. MOLTO FREQUENTI
4. MODERATO AUMENTO DELLA FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI
5. UN CERTO AUMENTO DELLA FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI
6. LIEVE AUMENTO DELLA FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI
7. NORMALE, NESSUN AUMENTO DELLA FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI

2) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto problemi di stanchezza o di affaticamento? La preghiamo di indicare quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, è stato un problema per lei la sensazione di stanchezza o di affaticamento, scegliendo una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

3) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a frustrato/a, impaziente o nervoso/a? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

4) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, i suoi problemi intestinali le hanno impedito di frequentare gli studi o di svolgere il suo lavoro? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

5) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane ha avuto feci liquide? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

6) Quanta energia ha avuto durante le ultime 2 settimane? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. NESSUNA ENERGIA
2. POCHISSIMA ENERGIA
3. POCA ENERGIA
4. MODERATA ENERGIA
5. ABBASTANZA ENERGIA
6. MOLTA ENERGIA
7. PIENO/A DI ENERGIA

7) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha temuto che fosse necessario un intervento chirurgico a causa dei suoi problemi intestinali? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

8) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha dovuto rimandare, o rinunciare a un incontro con amici o parenti, a causa dei suoi problemi intestinali? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

9) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto crampi addominali?
La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

10) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a poco bene in generale?
La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

11) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto paura di non trovare un bagno in tempo? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

12) Quanta difficoltà ha avuto durante le ultime 2 settimane a svolgere le attività sportive e di svago che avrebbe voluto, a causa dei suoi problemi intestinali? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. GRANDISSIMA DIFFICOLTÀ; IMPOSSIBILE SVOLGERE QUALSIASI ATTIVITÀ
2. MOLTA DIFFICOLTÀ
3. ABBASTANZA DIFFICOLTÀ
4. UNA CERTA DIFFICOLTÀ
5. POCA DIFFICOLTÀ
6. QUASI NESSUNA DIFFICOLTÀ
7. NESSUNA DIFFICOLTÀ; I PROBLEMI INTESTINALI NON HANNO LIMITATO LE ATTIVITÀ SPORTIVE O DI SVAGO

13) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto dolori addominali (alla pancia)? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

14) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto difficoltà a dormire bene o si è svegliato/a durante la notte? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

15) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a depresso/a o scoraggiato/a? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

16) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha dovuto evitare di partecipare ad eventi sociali o di svago quando non vi era un bagno a portata di mano? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

17) Nel complesso, in che misura è stato un problema per lei fare molta aria, durante le ultime 2 settimane? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. GRISSIMO PROBLEMA
2. GROSSO PROBLEMA
3. PROBLEMA RILEVANTE
4. UN CERTO PROBLEMA
5. LEGGERO PROBLEMA
6. QUASI NESSUN PROBLEMA
7. NESSUN PROBLEMA

18) Nel complesso, in che misura è stato un problema per lei riuscire a mantenere o a raggiungere il peso desiderato, durante le ultime 2 settimane? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. GROSSISSIMO PROBLEMA
2. GROSSO PROBLEMA
3. PROBLEMA RILEVANTE
4. UN CERTO PROBLEMA
5. LEGGERO PROBLEMA
6. QUASI NESSUN PROBLEMA
7. NESSUN PROBLEMA

19) Molti pazienti che soffrono di problemi intestinali sono spesso preoccupati ed ansiosi, a causa dei loro disturbi. Si preoccupano di avere un tumore, di non riuscire mai a sentirsi meglio e di avere una ricaduta della malattia. Nel complesso, quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a preoccupato/a o in ansia? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

20) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto gonfiore addominale? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

21) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a rilassato/a e disteso/a? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. MAI
2. QUASI MAI
3. RARAMENTE
4. QUALCHE VOLTA
5. SPESSO
6. QUASI SEMPRE
7. SEMPRE

22) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto perdite di sangue dall'ano durante l'evacuazione? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

23) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, si è sentito/a imbarazzato/a a causa dei suoi problemi intestinali? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

24) Quanto spesso, durante le ultime 2 settimane, ha avuto lo stimolo ad andare in bagno anche se poi non le usciva niente? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA

5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

25) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane ha avuto voglia di piangere o si è sentito/a triste? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

26) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane le è capitato di sporcare la biancheria intima? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

27) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane ha provato rabbia a causa dei problemi intestinali? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

28) In che misura la sua attività sessuale è stata limitata dai suoi problemi intestinali, durante le ultime 2 settimane? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. NESSUNA ATTIVITÀ SESSUALE A CAUSA DEI PROBLEMI INTESTINALI
2. GRAVE LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI
3. MODESTA LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI
4. UNA CERTA LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI
5. LIEVE LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI
6. QUASI NESSUNA LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI

7. NESSUNA LIMITAZIONE DOVUTA AI PROBLEMI INTESTINALI

29) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane ha avuto problemi di nausea o sensi di vomito?
La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

30) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane si è sentito/a irritabile? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

31) Quanto spesso durante le ultime 2 settimane si è sentito/a incompreso/a dagli altri? La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

1. SEMPRE
2. QUASI SEMPRE
3. SPESSO
4. QUALCHE VOLTA
5. RARAMENTE
6. QUASI MAI
7. MAI

32) Quanto è stato/a soddisfatto/a, felice o contento/a della sua vita durante le ultime 2 settimane?
La preghiamo di scegliere una delle seguenti risposte:

- 1 QUASI SEMPRE MOLTO INSODDISFATTO/A, INFELICE
- 2 GENERALMENTE INSODDISFATTO/A, INFELICE
- 3 POCO SODDISFATTO/A, INFELICE
- 4 GENERALMENTE SODDISFATTO/A, CONTENTO/A
- 5 QUASI SEMPRE SODDISFATTO/A , FELICE
- 6 QUASI SEMPRE MOLTO SODDISFATTO/A , FELICE
- 7 ESTREMAMENTE SODDISFATTO/A, NON AVREBBE POTUTO ESSERE PIÙ FELICE O CONTENTO/A.