UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

# GLI INIBITORI DELLE JANUS CHINASI NEL TRATTAMENTO DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA: L'ESPERIENZA DELLA IBD UNIT DELLA GASTROENTEROLOGIA DI FERMO

Relatore: Chiar.mo
**Prof. Giampiero Macarri**

Tesi di Laurea di:
**Lia Minnucci**

A.A. 2021/2022

*A nonno Erminio*

**INDICE**


| | |
|---|---|
| **INTRODUZIONE** | **1** |
| **RETTOCOLITE ULCEROSA** | **2** |
| **TOFACITINIB** | **24** |
| **SCOPO DELLO STUDIO** | **51** |
| **MATERIALI E METODI** | **53** |
| **RISULTATI** | **57** |
| **DISCUSSIONE** | **100** |
| **CONCLUSIONE** | **105** |
| **BIBLIOGRAFIA** | **106** |
| **RINGRAZIAMENTI** | **117** |

# INTRODUZIONE

La rettocolite ulcerosa (RCU) fa parte del gruppo delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) insieme al morbo di Crohn e alla colite indeterminata (condizione clinica intermedia caratterizzata da infiammazione confinata al colon che non soddisfa i criteri diagnostici, soprattutto istologici, per MC o RCU). (1)
Le MICI sono affezioni di natura cronica, immunomediate, a decorso cronico recidivante ed eziologia tuttora sconosciuta che colpiscono il tratto gastrointestinale. (2)

La RCU venne descritta per le primissime volte nell'antichità come una "diarrea sanguinolenta", tuttavia i veri e propri dettagli della malattia sono da attribuirsi a Wilkes (1859).

Le prime descrizioni del morbo di Crohn risalgono a Morgagni, che, nel 1762 parlò per primo di flogosi intestinale specifica, ma la descrizione nosografica della malattia si deve a Burril Bernard Crohn, Ginzburg e Oppenheimer che nel 1932 per la prima volta utilizzarono il termine di "ileite regionale" nel *Giornale dell'Associazione Medica Americana* per descrivere la patologia. Nel 1939 si attribuì alla malattia l'eponimo di morbo di Crohn. Nei decenni successivi molti autori si sono dedicati alla studio di questa affezione documentandone la presenza in tutti i tratti del tubo digerente. (3)

Per entrambe le patologie sono state tuttavia necessarie tecniche microbiologiche moderne per escludere eziologie infettive convenzionali come causa di queste affezioni.

La distinzione tra colite ulcerosa e malattia di Crohn si basa in gran parte sulla distribuzione delle sedi coinvolte e sull'espressione morfologica della malattia. Entrambe le patologie presentano connotati comuni quali i sintomi intestinali, le manifestazioni extraintestinali e il decorso cronico remittente-recidivante. Le differenze macroscopiche tra le due affezioni sono la sede e l'estensione parietale: la RCU è limitata al colon e al retto, in particolare a mucosa e sottomucosa, mentre il morbo di Crohn può coinvolgere qualunque area del tratto GI ed è tipicamente transmurale. (4)

# RETTOCOLITE ULCEROSA

## Introduzione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia cronica infiammatoria del colon. La causa dell'aberrate risposta del sistema immunitario non è stata chiarita, ma sembra che abbiano un ruolo nello sviluppo della malattia fattori genetici, infettivi, dietetici e l'inquinamento. L'infiammazione nella RCU è limitata al colon e le porzioni dell'organo affetto sono variabili: alcuni pazienti presentano infiammazione limitata al retto, mentre altri hanno una malattia estesa più prossimalmente fino ad arrivare a quadri in cui l'intero colon è interessato dalla malattia (pancolite). (5)

## Epidemiologia

Nel mondo l'incidenza della RCU è in aumento con incidenza annuale che varia da 8,8 a 23,1/100.000 persone all'anno in Nord America, da 0,6 a 24,3/100.000 in Europa e da 7,3 a 17,4/100.000 in Oceania (vedi **Fig. 1**). In Italia la RCU ha un'incidenza di 5-5,5/100.000/anno ed una prevalenza di 60-70/100.000.

Nonostante la rettocolite possa insorgere a qualsiasi età il picco di incidenza di nuove diagnosi è tra la seconda e la quarta decade senza differenze tra maschi e femmine. (6)
Alcuni studi suggeriscono che la malattia abbia una distribuzione di incidenza bimodale con un secondo picco, meno marcato, tra la sesta e la settima decade e un massimo del 10-15% di nuove diagnosi dopo l'età di 60 anni. (7)

L'incidenza della RCU è in aumento nei paesi in via di sviluppo con crescente industrializzazione come Sud America, Asia, Africa e Medio Oriente. L'emergere di malattie croniche intestinali in queste aree sottolinea il ruolo dell'ambiente come fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. In passato alcuni studi avevano dimostrato che le malattie croniche intestinali erano più comuni nelle regioni urbane rispetto a quelle rurali. Questo fenomeno in parte spiega la crescita di incidenza della RCU nelle aree a recente grande sviluppo industriale con la popolazione esposta a maggiore inquinamento e a uno stile di vita differente e con dieta "occidentalizzata". (8)

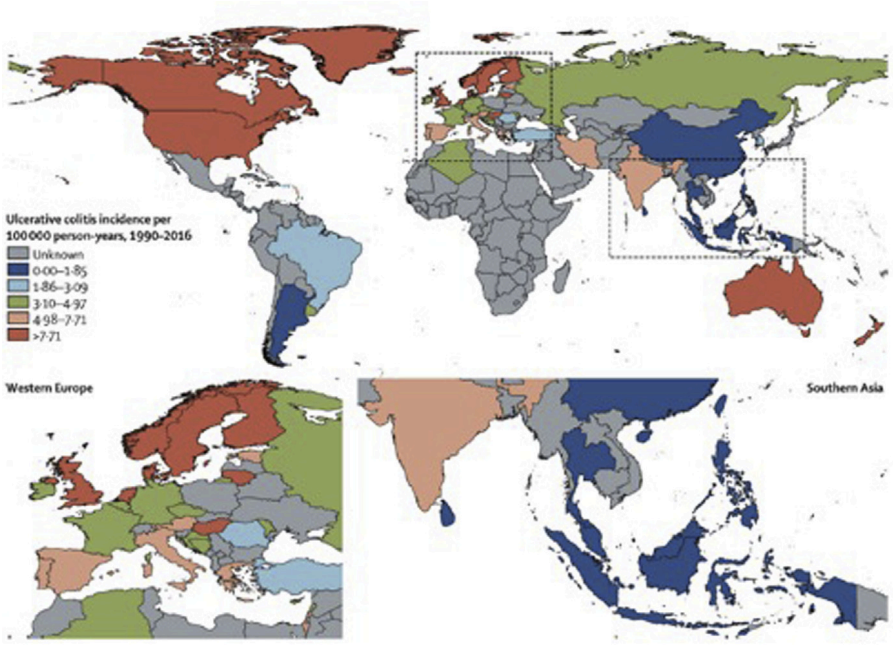


**Fig.1. Incidenza della RCU nel mondo** (da Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390:2769-2778)

## Eziopatogenesi

La RCU è una malattia complessa risultante dalla combinazione tra suscettibilità genetica e stimolazioni da parte di trigger ambientali che risulta in una disregolazione del sistema immunitario che comporta infiammazione cronica intestinale. Nonostante la conoscenza sul contributo dei singoli fattori l'esatto meccanismo sull'innesco della malattia rimane ancora non chiaro.

Di seguito saranno riportate le principali conoscenze sulla fisiopatologia della malattia.

## Fisiopatologia

La mucosa del tratto gastrointestinale è esposta a milioni di antigeni provenienti da cibo, ambiente e microbioma. L'epitelio colico è coperto da un fine strato di mucina, la prima linea di difesa per il sistema gastrointestinale che non solo provvede alla separazione fisica tra antigeni e cellule immunitarie intestinali, ma ha anche proprietà antimicrobiche.

Nella RCU la sintesi e la secrezione di mucina sono alterate ed eventuali lesioni in sede epiteliale comportano un aumento della permeabilità della mucosa ai patogeni luminali, che risulta in una incrementata entrata di questi nella mucosa e un'aumentata potenziale stimolazione del sistema immunitario intestinale. (9)
La RCU tende a essere limitata alla solo colon nello strato mucoso e sottomucoso e questo suggerisce un ruolo degli enterociti colici nella patogenesi specifica della malattia.
Si pensa, infatti, che queste cellule nei soggetti con RCU posseggano una alterata espressione di recettori PPAR gamma, un recettore nucleare che è implicato nella down regolazione dell'infiammazione.
L'attivazione della risposta agli antigeni (**Fig. 2**) avviene tramite interazione tra la cellula presentante l'antigene e i linfociti T, evento che stimola una cascata infiammatoria che coinvolge anche le altre componenti del sistema immunitario innato. (10)
Nella RCU è stata evidenziata anche una aumentata attivazione e sensibilità delle cellule dendritiche mature che suggerisce che queste cellule giochino un ruolo importante nella genesi dell'infiammazione. Nella RCU le cellule dendritiche esprimono un aumentato numero di Toll-like receptors (TLR) che sono deputati al riconoscimento degli agenti patogeni e all'attivazione intracellulare di molteplici fattori di trascrizione, come il fattore di trascrizione nucleare kB (NF-kB) che innescano la cascata infiammatoria a sua volta implicata nella produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF $\alpha$, interleuchina 12 e 23. (11)

Uno dei ruoli più importanti delle citochine pro-infiammatorie è la trasduzione del segnale attraverso proteine intracellulari come le Janus chinasi (JAK) che potenziano ulteriormente l'attivazione dei linfociti e la loro proliferazione. (12)

La RCU è anche caratterizzata da una disregolazione del sistema immunitario adattativo con un disequilibrio tra cellule T regolatrici e cellule T effettrici (in particolare linfociti Th2). I linfociti Th2 attivano a loro volta le cellule natural killer, evento che comporta la secrezione di interleuchine, tra cui IL-13, che induce l'apoptosi delle cellule epiteliali e interruzione delle tight junctions. (13)

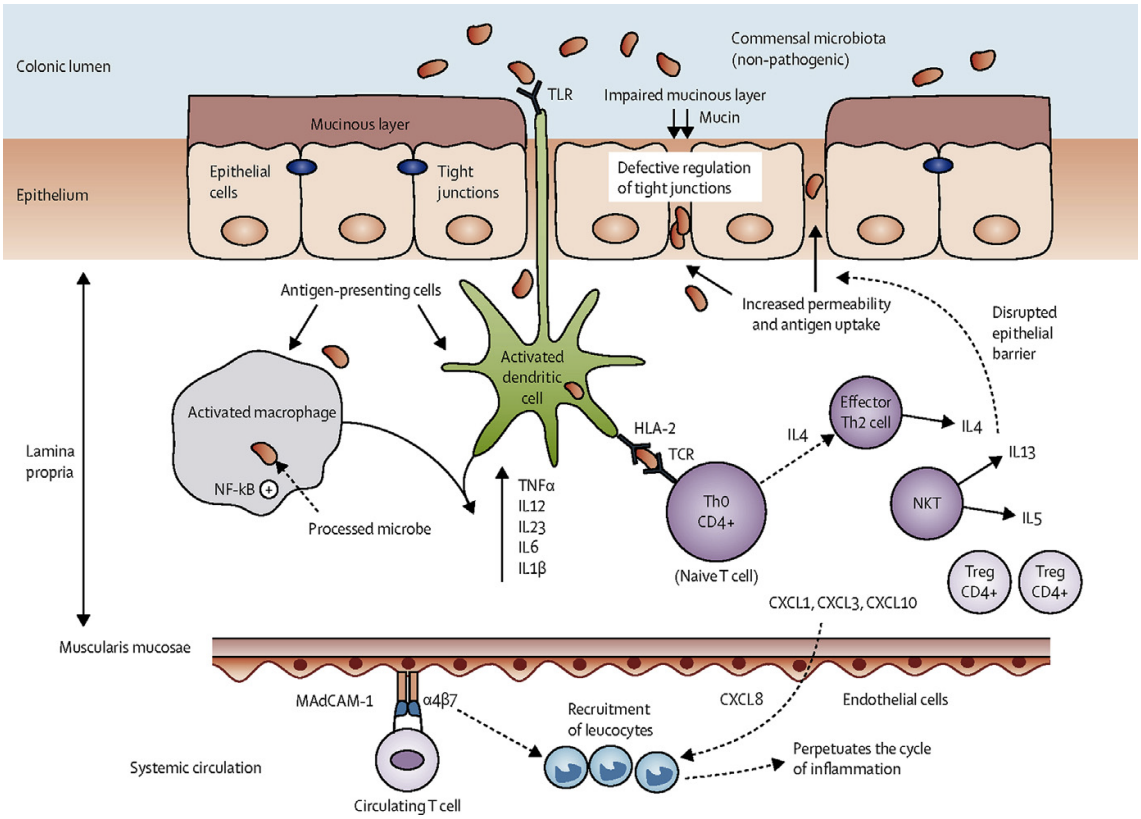


**Fig. 2.** Risposta agli antigeni della mucosa intestinale e attivazione della risposta immune disregolata (13)

## Genetica

Nonostante solo l'8%-14% dei pazienti con RCU abbia una storia familiare di MICI, il rischio di sviluppare la RCU nei parenti di primo grado di un paziente è 4 volte aumentato rispetto alla popolazione.

I gemelli monozigoti hanno un tasso di concordanza che varia dal 6 al 13%.

Il rischio di sviluppare la RCU è tra 3 e 5 volte maggiore negli ebrei Ashkenazi rispetto agli altri gruppi etnici.

Tutte questi dati supportano la teoria dell'importanza della componente genetica nell'insorgenza della malattia. (14)

Molte delle informazioni sulla genetica delle MICI sono state ottenute dagli studi di associazione sul genoma (GWAS) che hanno identificato più di 200 loci associati con le MICI di cui 41 sono specifici per il morbo di Crohn e 30 per la RCU, mentre 137 sono condivisi da entrambe le malattie. Quasi il 50% di questi loci MICI-correlati sono associati anche allo sviluppo di altre malattie immunomediate come la psoriasi e la spondilite anchilosante.

I geni MICI-correlati sono coinvolti in diversi aspetti dell'immunità intestinale, inclusa la funzionalità della barriera mucosale, l'autofagia, la riparazione epiteliale, l'attività antimicrobica e la regolazione dell'immunità adattativa. (15)

**Il ruolo dello stile di vita**

Fattori riguardanti lo stile di vita che includono attività fisica, obesità, stress, qualità del sonno e abitudine tabagica sono considerati fattori di rischio modificabili implicati nello sviluppo delle MICI. Nei pazienti con diagnosi confermata lo stile di vita potrebbe avere, inoltre, un impatto significativo nella storia naturale e nell'outcome clinico.
Il dato importante è comunque la difficoltà nel misurare oggettivamente questi fattori negli studi e capirne il reale impatto sull'instaurarsi della malattia e sul suo decorso.
Per tale ragione i dati degli studi sull'influenza di questi fattori sono talvolta contrastanti in studi diversi e sono anche difficilmente standardizzabili ed oggettivabili. (16)

L'obesità, ad esempio, aumenta il rischio di ricadute ed è associata a maggiore ansietà, depressione, fatica, dolore e maggiore utilizzo di farmaci. L'obesità modifica, inoltre, la farmacocinetica dei farmaci biologici ed è associata a maggiore rischio di fallimento dei trattamenti medici. Studi longitudinali suggeriscono che abbia un impatto negativo nella storia clinica della malattia e nell'utilizzo di medicazioni. Uno studio di Nguyen et Al. ha evidenziato che nei pazienti obesi con MICI le ospedalizzazioni sono maggiori rispetto ai pazienti non obesi (17).
Una adiposità viscerale aumentata è associata con incrementato rischio di complicazioni di tipo penetrante, ospedalizzazioni e un tempo minore tra la prima diagnosi e il ricorso alla chirurgia.

I disturbi del sonno hanno alta prevalenza nei pazienti con MICI, indipendentemente dall'attività di malattia e aumentano il rischio di ricadute e fatica cronica.

Il fumo nella RCU non ha un significativo impatto sull'outcome e potrebbe essere protettivo nei confronti di complicanze. In uno studio di Blackwell et al. (18) si osserva

come non ci sia una significativa differenza nel rischio di recidiva severa tra la popolazione con rettocolite fumatrice e quella non fumatrice.
Aneddoticamente i pazienti associano, addirittura, l'interruzione dell'abitudine tabagica a un trigger per riacutizzazione della RCU. Tuttavia, molti studi sistematici recenti non sono riusciti a dimostrare l'impatto negativo della cessazione del fumo nel decorso della malattia, mentre un'importante metanalisi dimostra come fumo sia protettivo contro lo sviluppo della malattia stessa.

I pazienti con malattie croniche hanno una più alta prevalenza di sindromi ansiose rispetto alla popolazione generale. Lo stress, in particolare lo stress percepito, può impattare sull'attività delle MICI.
Studi prospettici hanno evidenziato che un alto livello di stress precipito dai pazienti nei 3-6 mesi precedenti potrebbero essere associati con un aumento del rischio di recidiva infiammatoria. Tuttavia, il livello di stress percepito non era associato in alcun caso ad un incremento della calprotectina fecale o biomarker infiammatori (19).

**Microbioma**

Il microbioma intestinale contiene più di 35.000 specie batteriche. Negli ultimi anni tecniche avanzate di sequenziamento del DNA hanno fornito lo strumento per caratterizzare il microbioma intestinale portando all'evidenza che la sua composizione nel paziente con RCU è drammaticamente differente rispetto a quello di un paziente non affetto dalla malattia (20).
I pazienti con RCU sviluppano, infatti, una condizione nota come disbiosi intestinale, con riduzione nelle diversità di specie e in particolare con percentuali inferiori di Firmicutes (phylum) e Bacteroides (genere) e percentuali più elevate di Enterobacteriaceae (famiglia) (21).

Alcuni studi hanno anche rilevato un carico ridotto di clostridi. Questi batteri producono molecole come il butirrato che servono come fonte di energia per gli enterociti colici e posseggono proprietà antinfiammatorie.
Il dubbio da dipanare è se la disbiosi sia uno dei fattori che induce l'instaurarsi della malattia o sia secondario alla malattia stessa. Gli antibiotici non hanno alcun beneficio

clinico contro la RCU e questa è un'osservazione contro l'importanza dei batteri nella patogenesi della RCU.
Anche il ruolo del microbioma nella RCU è, dunque, un argomento controverso che continuerà ad essere argomento di ricerca nei prossimi anni.

**Infezioni**

Le infezioni sostenute da Salmonella o Campylobacter sono associate ad un rischio 8-10 volte maggiore di sviluppare RCU negli anni successivi. Il rischio diminuisce con il tempo, anche se è ancora incrementato rispetto alla popolazione generale dopo 10 anni (22).

**Appendicectomia**

L'appendicectomia sembra avere un potenziale ruolo protettivo sull'insorgenza della RCU. Una metanalisi di Koutroubakis and Vlachonikolis del 2000 ha evidenziato che l'appendicectomia riduce il rischio di sviluppo della rettocolite del 69% (23), tuttavia l'esatto meccanismo di azione rimane non chiarito.

**Ipotesi igienica**

L'impatto dell'igiene e delle condizioni di vita per il rischio di sviluppo delle MICI è stato a lungo dibattuto. L'ipotesi è che l'esposizione precoce, nell'infanzia, agli antigeni possa stimolare una più ampia differenziazione delle specie del microbioma e una maggiore maturazione dell'immunità intestinale.
In una metanalisi di Piovani, Danese e colleghi (24) è stato stabilito che vivere vicino a fattorie, animali, in situazioni di maggiore promiscuità o avere animali domestici possa avere un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di RCU.

**Utilizzo di medicinali**

Un'ipotesi condivisa è che l'uso di antibiotici alteri il microbioma intestinale, che, come detto precedentemente, potrebbe avere un ruolo nella patogenesi della RCU. Il microbioma è instabile durante l'infanzia e alterazioni di questo nei primi anni di vita potrebbero portare a una maggiore suscettibilità alle MICI.

Uno studio caso controllo canadese ha confrontato due coorti di popolazioni: una con MICI e una sana. Lo studio ha evidenziato come il 58% dei pazienti con MICI aveva fatto uso intensivo di antibiotici nel primo anno di vita, rispetto al 39% dei soggetti sani rilevando anche una relazione tra il numero di cicli di antibiotici e l'entità di aumento del rischio di sviluppare RCU (25). Sebbene i risultati di questo studio siano significativi, non si è riusciti a stabilire una relazione precisa tra l'uso di antibiotici e il rischio di sviluppare RCU.

Oltre agli antibiotici è stato analizzata la correlazione tra l'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS) e aumentato rischio di sviluppare RCU. Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva, tuttavia anche in questo caso l'ipotesi non è largamente condivisa e molti studi successivi l'hanno confutata (26).

## Presentazione clinica

### Caratteristiche macroscopiche

La colite ulcerosa coinvolge il retto e si estende in senso prossimale fino ad arrivare, in alcuni casi, ad interessare l'intero colon.
Nel 40-50% dei casi i pazienti hanno una malattia confinata al retto (**proctite**) o al retto e al sigma (**rettosigmoidite**), nel 30-40% dei casi la malattia si estende prossimalmente al sigma (**colite sinistra**) e nel 20% dei pazienti l'intero colon è coinvolto dalla malattia (**pancolite**).

L'estensione della malattia viene descritta dalla **classificazione di Montreal** . Essa divide la RCU in:

- **E1 proctite ulcerosa** con interessamento del solo retto (l'infiammazione non si estende prossimalmente alla giuntura rettosigmoidea)
- **E2 CU sinistra** con interessamento limitato alla porzione di colon distale alla flessura splenica
- **E3 CU estesa** con interessamento che si estende prossimalmente alla flessura splenica. In questo tipo rientra anche la pancolite. (29)

La diffusione in senso prossimale dell'infiammazione avviene in senso caudo-craniale e continuo (la malattia si estende verso l'alto senza lasciare aree di mucosa indenni da lesioni).
Quando l'intero colon è coinvolto l'infiammazione si potrebbe estendere anche ai primi 2 cm di ileo terminale nel 10-20% dei casi.

L'infiammazione può avere vari gradi di intensità: nell'infiammazione lieve la mucosa si presenta edematosa e ha una superficie fine e granulare. Nelle espressioni più severe della patologia la mucosa è sanguinante, edematosa, erosa o ulcerata. Nella malattia di lunga data sono presenti pseudopolipi (polipi infiammatori) che sono il risultato di una rigenerazione epiteliale esuberante.

Nelle fasi di remissione la mucosa può apparire normale, ma in alcuni pazienti con malattia di lunga data si può avere una mucosa atrofica con l'intero colon che si accorcia e si restringe.

I pazienti con malattia fulminante possono sviluppare la colite tossica o il megacolon in cui la parete colica diviene sottile e severamente ulcerata con rischio di perforazione.

**Caratteristiche microscopiche**

Le caratteristiche istologiche possono essere correlate alla presentazione endoscopica e al decorso clinico della RCU. Il processo infiammatorio è limitato alla mucosa e alla sottomucosa più superficiale, con gli strati più profondi che sono risparmiati dalla malattia, eccetto che nelle forme fulminanti (4). Le caratteristiche microscopiche della malattia saranno meglio trattate nel paragrafo dedicato alla diagnosi istologica.

**Manifestazioni intestinali**

La severità dei sintomi della RCU è correlata all'estensione dell'infiammazione e alla gravità delle lesioni.

I sintomi più frequenti nella RCU sono:

- diarrea

- sangue nelle feci
- rettorragia
- urgenza defecatoria
- bisogno di evacuare durante la notte
- presenza di muco nelle feci
- tenesmo
- dolore addominale crampiforme spesso nella parte sinistra inferiore dell'addome (7).

La flogosi colica rende la mucosa estremamente predisposta al **sanguinamento**; infatti, il segno può importante è la presenza di sangue nelle feci, riferito da oltre il 90% dei pazienti. Il sanguinamento può esprimersi sotto forma di **diarrea sanguinolenta** o **rettorragia**. La durata e l'entità del sanguinamento è variabile da soggetto a soggetto ed è correlato all'estensione delle lesioni.
La perdita di sangue rosso vivo separato dalle feci è tipica della malattia limitata al retto; il sangue frammisto alle feci, invece, è caratteristico delle lesioni che si estendono oltre il retto.

I pazienti con RCU estesa e in fase attiva presentano **diarrea cronica** con presenza di sangue. I meccanismi alla base della diarrea sono: alterazione degli scambi elettrolitici, secrezione, disregolazione della motilità colica ed essudazione intraluminale. La diarrea non è un reperto costante, infatti, i pazienti con proctite o proctosigmoidite lamentano occasionalmente stipsi. (27).
Alla sintomatologia locale si possono associare manifestazioni sistemiche che possono essere sintomo della riacutizzazione della patologia o procedere in maniera indipendente dalla malattia. Alcuni esempi sono:

- febbre
- calo ponderale
- ipoalbuminemia
- anemia sideropenica
- manifestazioni extraintestinali (trattate in seguito in modo più approfondito).

La RCU nella maggior parte dei casi presenta un decorso intermittente, caratterizzato da fasi di riacutizzazione e remissione clinica, spontanea o indotta dalla terapia farmacologica. Le fasi di remissione sono associate alla regressione delle lesioni infiammatorie.

I pazienti con rettocolite in fase di riacutizzazione hanno spesso la necessità di evacuare durante la notte e presentano un decadimento moderato dello stato di salute con sensazione di malessere, perdita di appetito e febbre. Una grave sintomatologia coincide solitamente con infiammazione severa del colon ed esteso interessamento dello stesso.

Come detto prima la malattia può avere diversi gradi di estensione che influenzano la presentazione clinica della stessa:

- i pazienti con malattia limitata al retto (proctite) possono presentare sanguinamento rettale, feci con sangue e muco. Presentano, inoltre, tenesmo o urgenza e sensazione di evacuazione incompleta, anche se raramente hanno dolore addominale. Talvolta può essere rilevata stipsi. È caratteristica la **"sindrome rettale"** con tenesmo, incontinenza fecale ed urgenza defecatoria. (28)
- nella malattia estesa oltre il retto si ha emissione di feci miste a sangue e muco. La motilità del colon è alterata dall'infiammazione con velocità di transito fecale accelerata e aumento del numero di evacuazioni. Quando la malattia è severa si hanno scariche di feci liquide contenenti pus e sangue. La diarrea è di solito notturna o post-prandiale. Il dolore non è un sintomo prominente, alcuni pazienti con malattia attiva possono provare un vago disagio addominale nella regione inferiore dell'addome. (4)

**Manifestazioni extraintestinali**

Un terzo dei pazienti con MICI ha manifestazioni extraintestinali in concomitanza con i segni e sintomi locali della malattia.

**Manifestazioni dermatologiche**

L'**eritema nodoso** è presente nel 10% dei pazienti con RCU. Gli attacchi sono correlati, di solito, all'attività della malattia a livello intestinale. Le lesioni cutanee sono associate, nella maggior parte dei casi, alla presenza di una recidiva di malattia a livello intestinale.

L'eritema nodoso sulla cute si manifesta con lesioni nodulari, rosse, calde, soffici, con un diametro di circa 1-5 cm, localizzate sulla superficie anteriore delle gambe, caviglie, polpacci, ginocchia e braccia. Si risolvono con la terapia volta a trattare i sintomi intestinali.

Il **pioderma gangrenoso** si manifesta nell'1-12% dei pazienti con RCU e si può presentare dopo la diagnosi, ma anche anni prima dall'insorgenza dei sintomi intestinali e può essere indipendente dal decorso della malattia.
Le lesioni possono manifestarsi ovunque, anche se i siti più comuni sono la parte anteriore della gamba e la regione adiacente alla stomia. Il pioderma gangrenoso si presenta, inizialmente, sotto forma di singole o multiple pustole, ma successivamente si ha necrosi del derma con sviluppo di ulcere profonde contenenti materiale purulento. Possono essere esposti anche tendini, muscoli e tessuti profondi.
La fisiopatologia del pioderma gangrenoso è sconosciuta, le lesioni sono spesso precedute da un trauma ed è controversa la relazione tra l'attività della malattia intestinale e la manifestazione cutanea.

Altre manifestazioni dermatologiche sono il pioderma vegetante, la piostomatite vegetante e la sindrome di Sweet (una dermatosi neutrofilica).

**Manifestazioni reumatologiche**

Le artriti periferiche si presentano nel 15-20% dei pazienti con MICI e sono più comuni nel morbo di Crohn rispetto alla RCU. L'esacerbazione della malattia intestinale porta al peggioramento delle sintomatologia reumatologica.

La manifestazione più comune è l'**artrite periferica** che colpisce le grandi articolazioni presentandosi all'interesse clinico sotto forma di poliartrite migrante, senza la presenza

di aspetti erosivi. Sulla base dell'interessamento articolare e della storia naturale dell'artrite si possono definire due tipi differenti di manifestazioni:

- artrite periferica di tipo 1 che è definita come dolore articolare con gonfiore e versamento che interessa meno di 5 articolazioni. I sintomi sono di solito acuti e autolimitanti (meno di 10 settimane)
- artrite periferica di tipo 2 che colpisce più di 5 articolazioni ed è predominante negli arti superiori. I sintomi persistono per mesi o addirittura anni e sono indipendenti dall'attività della malattia intestinale.

Il trattamento è quello diretto alla risoluzione dei sintomi intestinali, tanto che, in molti casi di artrite concomitante alla RCU, la colectomia porta alla risoluzione delle manifestazioni articolari.

Le altre manifestazioni articolari più frequenti sono la **spondilite anchilosante** e la **sacroileite**. Quest'ultima è radiologicamente evidente nel 20-50% dei pazienti con rettocolite, ma si manifesta sintomatologicamente in una minoranza di questi. (4)

**Manifestazioni epatobiliari**

La manifestazione epatobiliare più comune e grave nella RCU è la **colangite sclerosante primitiva**, una malattia che porta all'infiammazione e alla fibrosi dei dotti biliari intraepatici ed extraepatici. L'1-5% dei pazienti con MICI presenta la colangite sclerosante.

Molti pazienti non hanno sintomi al tempo della diagnosi di RCU. Le manifestazioni tipiche della colangite sclerosante sono fatica, ittero, prurito, sudorazione notturna, dolore addominale, febbre, anoressia e malessere. Il 10% dei pazienti con colangite sclerosante primitiva sviluppa nel tempo colangiocarcinoma.

**Disturbi metabolici dell'osso**

Nel 20-50% dei pazienti con malattie croniche intestinali di entrambi i sessi si ha **bassa massa ossea** ed **osteoporosi**. I fattori che contribuiscono alle alterazioni ossee sono:

infiammazione cronica, trattamento con corticosteroidi, malattia estesa al piccolo intestino, resezioni intestinali, età, fumo, riduzione dell'attività fisica e malnutrizione.

Nei pazienti con RCU, a causa di questa riduzione della densità ossea, si ha una maggiore incidenza di fratture d'anca, della colonna vertebrale, del polso e delle coste. (30)

## Complicanze

### 2.4.1 Megacolon tossico

La complicanza locale più grave è il megacolon tossico, ovvero una dilatazione non ostruttiva del colon, totale o segmentaria generalmente associata a tossicità sistemica.
La causa di questa dilatazione è da imputare alla compromissione del tono neuromuscolare provocata dall'infiammazione severa del colon.
La presentazione clinica è caratterizzata da: dolore addominale, ileo paralitico, distensione, segni di peritonismo. Questa complicanza si associa ad elevata mortalità per il rischio di perforazione. (31)

### Tumore colon-rettale

I pazienti con RCU di lunga durata sono più predisposti ad ammalarsi di carcinoma colon-rettale rispetto alla popolazione generale. Il rischio è del 2% dopo 10 anni di malattia, dell'8% dopo 20 anni di malattia e del 18% dopo 30 anni.
Il rischio dipende anche dall'estensione della malattia: i pazienti con pancolite hanno il rischio maggiore, seguiti da quelli con colite sinistra. Non vi è aumento del rischio nei pazienti con proctite.

I fattori di rischio più importanti per il tumore del colon-retto nella RCU sono:

- pancolite
- infiammazione endoscopica o istologica persistente
- presenza di pseudopolipi infiammatori
- anamnesi familiare di carcinoma colon-rettale.

La presenza di tre o più fattori pone il paziente su una fascia di rischio alta. In questo caso la sorveglianza dovrà essere più stringente, con colonscopie ogni 1-2 anni dall'ottavo anno dopo la diagnosi.

## Diagnosi

La diagnosi di RCU è complessa e si avvale della combinazione di dati clinici, biochimici, endoscopici e istologici. Non esiste, infatti, un gold standard per la diagnosi di RCU.

### Anamnesi

L'anamnesi deve includere domande sul momento di inizio dei sintomi, le loro caratteristiche, la presenza di sintomi notturni, extraintestinali, viaggi recenti, contatti con malattie infettive che coinvolgano l'intestino, utilizzo di medicinali come FANS e antibiotici, fumo, pratiche sessuali, familiarità per MICI e precedente appendicectomia.
È stato dimostrato che l'appendicectomia per appendicite riduce il rischio di ammalarsi di rettocolite o rende la rettocolite meno grave.
In presenza di un membro della famiglia con MICI il paziente ha maggiore rischio di ammalarsi di RCU.

La diagnosi di RCU deve essere sospettata in presenza di sintomi clinici quali sangue nelle feci, urgenza, aumento della frequenza delle evacuazioni, tenesmo, dolori addominali, incontinenza e bisogno di evacuare durante la notte.
Al paziente deve essere poi chiesto se ha sintomi oculari, lesioni alla bocca, sintomi articolari o lesioni cutanee.

### Esame obiettivo

L'esame obiettivo deve prevedere la valutazione dello stato di salute generale, parametri vitali quali frequenza cardiaca, temperatura corporea, pressione sanguigna, peso, altezza, esame obiettivo dell'addome al fine di valutare distensione, dolorabilità, presenza di masse intestinali ed esplorazione rettale.
All'esame obiettivo una rettocolite lieve-moderata non darà particolari reperti clinici ad esclusione della presenza di sangue all'esplorazione rettale. Se, invece, il paziente ha

malattia in fase di attività grave potrebbero essere presenti febbre, tachicardia, perdita di peso, dolorabilità del colon, gonfiore addominale e diminuzione dei borborigmi.

**Esami di laboratorio**

I primi esami che in genere vengono eseguiti sono di tipo laboratoristico: emocromo con formula leucocitaria, marker infiammatori (PCR e VES), elettroliti, urea sierica, creatinina, vitamina D, enzimi epatici e campione fecale per la calprotectina fecale e per le analisi microbiologiche volte ad escludere coliti di natura infettiva.

L'emocromo potrebbe portare in luce segni di infiammazione come trombocitosi, anemia e leucocitosi. La presenza di innalzamento dei marker infiammatori, come la PCR, potrebbe essere correlata con la severità clinica della RCU. (32) I marker infiammatori serviranno anche come indice per valutare poi, con successive misurazioni, l'efficacia del trattamento.

La **calprotectina fecale** è una proteina derivata dai neutrofili ed è un marker molto sensibile per infiammazione intestinale. Si valuta nel campione fecale e i suoi valori correlano bene con gli indici endoscopici di attività della malattia.
Non esiste un esatto cut-off che permetta di distinguere tra MICI e infiammazione intestinale di altra natura, tuttavia, una buona accuratezza diagnostica può essere raggiunga con un cut-off di 150 μg/g. La calprotectina fecale manca, in ogni caso, di specificità per distinguere tra MICI e altre cause di infiammazione. (33)

L'esame colturale delle feci deve essere completato da analisi microbiologiche per escludere diarrea di natura infettiva (coprocoltura, esame parassitologico delle feci, ricerca di C. Difficile), di infezione da CMV e la presenza di TBC intestinale.

Una delle più frequenti complicanze della RCU è l'anemia che si manifesta con emoglobina < 13 g/dl negli uomini e < 12 g/dl nelle donne. L'anemia può avere effetti sulla qualità di vita dei pazienti e deve essere valutata al momento della diagnosi. In caso di anemia devono essere indagati anche altri parametri come il volume corpuscolare medio (MCV) che, se ridotto, configura un quadro di anemia microcitica da carenza

marziale tipica dei pazienti con MICI, mentre se aumentato indica carenza di vitamina B12 e folato. Se MCV è normale si deve sospettare invece anemia da infiammazione cronica (ACD). In caso di anemia da carenza marziale deve essere indagato il profilo marziale del paziente. (34)

**Indagini endoscopiche**

La colonscopia con esplorazione dell'ultima ansa ileale e prelievo bioptico (prelievi dalle regioni affette da infiammazione e di tutti i segmenti colici incluso il retto) rappresenta il metodo migliore per confermare una sospetta diagnosi di RCU.

La colonscopia è necessaria anche per studiare l'estensione della malattia e per fare diagnosi differenziale tra RCU e morbo di Crohn.

La colonscopia e la preparazione intestinale devono essere evitate in pazienti con coliti gravi per il rischio di perforazione del colon.

I reperti endoscopici nella RCU sono: flogosi mucosale che interessa il tratto intestinale in modo continuo. Il retto è la stazione di partenza del danno mucosale. Dal retto la malattia si può estendere cranialmente arrivando fino al cieco. L'ileo terminale raramente viene colpito dalla malattia. La parete del colon infiammata appare edematosa, iperemica e di aspetto granulare, facilmente sanguinante al contatto con l'endoscopio. (35)

Nella malattia di lunga data potrebbero svilupparsi lesioni polipoidi chiamate **polipi infiammatori**. Tali lesioni non hanno potenziale evoluzione maligna essendo di natura flogistica: rappresentano il risultato di una massiva rigenerazione epiteliale sui lembi di pregresse ulcere.

Oltre al ruolo nella diagnosi l'endoscopia è utile anche per il monitoraggio dell'andamento della malattia, della risposta alle terapie e per la sorveglianza del carcinoma colon-rettale.

**Istologia**

Le lesioni istologiche tipiche della fase acuta della RCU sono:

- ascessi criptici
- aumento dell'infiltrato infiammatorio della lamina propria
- deplezione di mucina e di cellule mucipare
- distorsione ghiandolare.

Nella **Fig.3** è possibile vedere alcune delle caratteristiche istologiche della RCU.

Nella RCU la lamina propria presenta una incrementata cellularità e/o presenza di tipologie cellulari differenti rispetto alla normale mucosa colica (plasmacellule, neutrofili). L'infiltrato cellulare è limitato alla mucosa, è continuo nei tratti infiammati e aumenta in quantità andando verso il retto.
Le plasmacellule si osservano prevalentemente tra la base delle cripte e la muscolaris mucosae (plasmocitosi basale). I neutrofili riflettono l'attività della malattia, sono presenti nella lamina propria e invadono la superficie, l'epitelio della cripta o il lume della stessa (**ascesso criptico**).

Le cripte coliche normali sono rettilinee, parallele e si estendono immediatamente al di sopra della muscolaris mucosae verso la superficie. Nella RCU le cripte appaiono invece distorte, le ramificate e/o atrofiche, con diminuzione della densità e cambiamenti nella morfologia superficiale.

Le anomalie epiteliali includono danni alla superficie mucosa (con appiattimento delle cellule, perdita focale di cellule ed erosioni), deplezione di mucina e di cellule mucipare e presenza di metaplasie. (36)

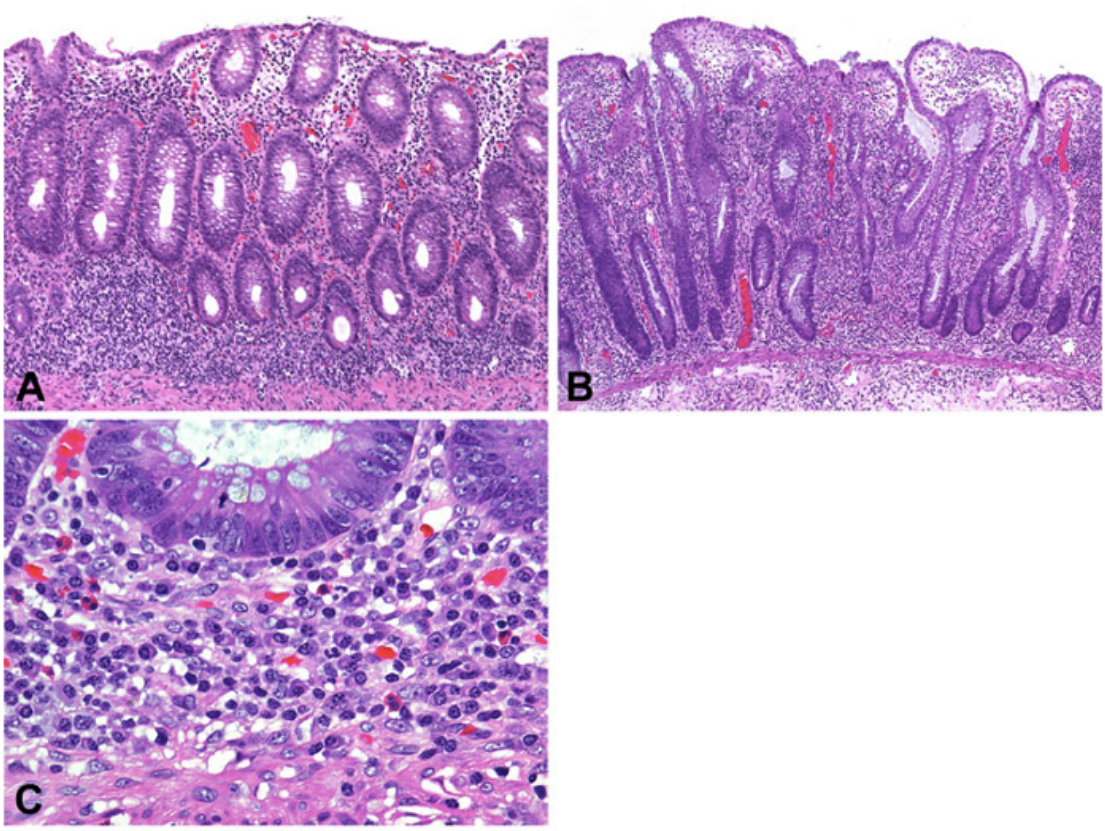


**Figura 3.** Preparati istologici raffiguranti i diversi aspetti tipici della RCU. In particolare: (**A**) marcata distorsione dell'architettura della cripta; (**B**): infiltrato plasmacellulare tra la base della cripta e la muscolaris mucosae; (**C**) malattia attiva con presenza di ascessi criptici (36)

## Score clinici ed endoscopici

Gli score clinici ed endoscopici per valutare l'attività di malattia dal punto di vista clinico ed endoscopico nella RCU sono tanti, ognuno dei quali prende in considerazione specifici domini della malattia. Gli score hanno la funzione di rendere più oggettiva la stadiazione della malattia. Nella seguente trattazione, per brevità, verranno riportati solo i più utilizzati nella pratica clinica e negli studi.

### Mayo Score

Il Mayo Clinic Score è un sistema di valutazione che prende in considerazione elementi clinici ed endoscopici. Anche se questo score di valutazione non è validato è facile da applicare e viene usato in molti trial clinici per definire gli endpoints terapeutici.

Il Mayo score permette di stadiare la malattia (remissione, attività lieve, attività moderata, attività severa) in base all'entità di diversi parametri clinici ed endoscopici quali:

- numero di evacuazioni giornaliere
- *MAYO endoscopic score*
- presenza di sangue nelle feci
- giudizio complessivo del medico.

Per ciascun componente il punteggio varia da zero (valore normale o patologia inattiva) a 3 (attività grave) come descritto nella tabella 1.

| | **0** | **1** | **2** | **3** |
|---|---|---|---|---|
| **FREQUENZA EVACUAZIONI GIORNALIERE** | normale | 1-2/giorno > rispetto al normale | 3-4/giorno > rispetto al normale | > 5/giorno rispetto al normale |
| **PRESENZA DI SANGUE NELLE FECI** | non presente | striature di sangue nelle feci in meno della metà delle evacuazioni giornaliere | sangue ben visibile nelle feci il più delle volte | sangue in quantità abbondanti, anche isolato rispetto alle feci |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **VALUTAZIONE ENDOSCOPICA** | mucosa normale | eritema, riduzione del pattern vascolare, sanguinamento lieve al contatto con l'endoscopio | eritema marcato (mucosa granulare), assente pattern vascolare, sanguinamento moderato al contatto con l'endoscopio ed erosioni | sanguinamento spontaneo e ulcere |
| **GIUDIZIO COMPLESSIVO DEL MEDICO** | remissione | malattia in fase di attività lieve | malattia in fase di attività moderata | malattia in fase di attività severa |

**Tab. 1.** Mayo Score (30)

Nell'immagine 4 sono invece rappresentate le caratteristiche endoscopiche dei gradi del Mayo subscore endoscopico.

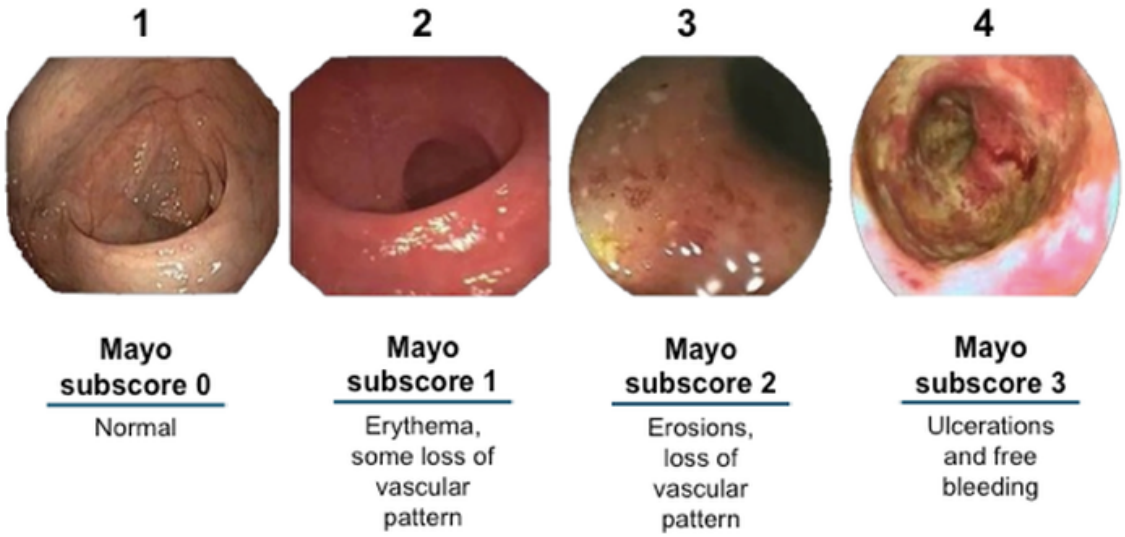


**Immagine 4**: rappresentazione delle caratteristiche endoscopiche dei gradi del Mayo score endoscopico. (38)

La somma dei valori ottenuti dai quattro items dà un valore che classifica l'attività di malattia come si può vedere nella **Tab 3**.

| Score | Decodifica |
|---|---|
| 3-5 | attività lieve |
| 6-10 | attività moderata |
| > 10 | attività grave |

**Tab. 3** decodifica dello score di Mayo (30)

Confrontando i valori dei punteggi dello score di Mayo del paziente nel tempo, inoltre, si definisce:

- **miglioramento clinico** una riduzione dello score di maggiore o uguale a tre punti
- **remissione clinica** come un punteggio totale minore uguale a 2 punti e nessun subscore maggiore di 1.

**Truelove and Witts Severity Index**

Il **Truelove and Witts Severity Index** fu adottato per la prima nel 1955 e riflette i livelli di tossicità sistemica provvedendo ad oggettivare i criteri per giudicare la necessità di ospedalizzazione e terapia con corticosteroidi. Vengono presi in considerazione, come descritto nella **Tab. 2**:

- numero di emissione di feci con sangue al giorno
- frequenza cardiaca
- temperatura corporea
- concentrazione di emoglobina nel sangue
- VES
- PCR.

| | LIEVE | MODERATA | SEVERA |
|---|---|---|---|
| **SANGUE NELLE FECI/GIORNO** | < 4 | 4-6 | > 6 |
| **FC** | < 90 bpm | ≤ 90 bpm | > 90 bpm |
| **T. CORPOREA** | < 37,5 °C | ≤ 37,8 °C | ≥ 37,8 °C |
| **[Hb]** | > 11g/dl | ≥ 10,5 g/dl | ≤ 10,5 g/dl |
| **VES** | < 20 mm/ora | ≤ 30 mm/ora | > 30 mm/ora |
| **PCR** | normale | ≤ 30 mg/L | > 30 mg/L |

**Tab. 3** Indice di Truelove and Witts (30)

### Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

L'UCEIS è uno score endoscopico validato che valuta i tre reperti endoscopici più frequenti nel colon affetto da RCU:

- pattern vascolare
- presenza di sanguinamento
- erosioni ed ulcere.

Nella descrizione dello score UCEI devono essere prese in considerazione le lesioni più gravi. La **Tab. 4** descrive i parametri presi in considerazione in UCEIS e i vari gradi di alterazione.

Il punteggio dello score varia in modo molto fedele ai cambiamenti della malattia nel paziente in caso di riattivazione della malattia o di risposta al trattamento; tuttavia, viene poco utilizzato per mancanza di familiarità con esso da parte dei clinici.

In UCEIS la remissione di malattia è indicata come un punteggio ≤ 1. (30)

| PARAMETRO | GRADO DI ALTERAZIONE | DESCRIZIONE |
|---|---|---|
| **PATTERN VASCOLARE** | **normale (0)** | pattern vascolare normale con arborizzazione dei capillari visibile in modo chiaro |
| | **obliterazione irregolare (1)** | sfocatura, irregolarità o perdita di nitidezza dei margini dei capillari |
| | **obliterazione completa (2)** | impossibilità di visualizzare il pattern vascolare |
| **SANGUINAMENTO** | **nessun segno di sanguinamento (0)** | sangue non visibile |
| | **sanguinamento della mucosa (1)** | qualche chiazza o striature di sangue sulla superficie della mucosa |
| | **sanguinamento luminale lieve (2)** | sangue liquido in piccole quantità presenti nel lume colico |
| | **sanguinamento luminale moderato o severo (3)** | sanguinamento franco nel lume |
| **ULCERE ED EROSIONI** | **nessuna (0)** | mucosa normale, non visibili erosioni o ulcere |
| | **erosioni (1)** | piccoli difetti della mucosa (< 5 mm) di colore bianco o giallo con margini piatti |
| | **ulcere superficiali (2)** | difetti della mucosa più grandi (> 5 mm) coperti di fibrina che rimangono superficiali |
| | **ulcere profonde (3)** | escavazioni profonde della mucosa con bordi leggermente rialzati |

**Tabella 4**: UCEIS (40)

## Trattamento medico

Nella RCU l'obiettivo del trattamento è indurre la remissione, prevenire le riacutizzazioni e l'utilizzo di corticosteroidi, prevenire le ospedalizzazioni e allontanare o evitare il ricorso alla chirurgia e migliorare la qualità di vita del paziente. (41)

La remissione nella RCU dovrebbe essere:

- clinica
- biologica con rientro di PCR e calprotectina ai valori normali
- mucosale
- istologica.

Durante la fase di impostazione terapeutica è necessario tenere conto di tre fattori fondamentali: le caratteristiche della malattia, il rapporto beneficio/rischio e l'attitudine del paziente a intraprendere quel tipo di trattamento. Il paziente dovrebbe essere sempre opportunamente informato su benefici e rischi ed essere parte attiva della decisione per favorire una più adeguata aderenza alla terapia stessa.

Il trattamento dovrebbe essere, quindi, personalizzato in base alle caratteristiche del paziente, dell'attività della malattia (lieve, moderata, severa) e dell'estensione dell'infiammazione (proctite, colite sinistra, pancolite). (42)

### Terapia medica nella RCU attiva lieve-moderata

### Aminosalicilati

Gli aminosalicilati e in particolare la **mesalazina** sono la prima linea di trattamento per la RCU attiva lieve-moderata.

Nella classe degli aminosalicilati vengono annoverati l'acido 5-aminosalicinico (5-ASA), anche noto come mesalazina e i suoi derivati, tra cui la sulfasalazina. L'efficacia di questi farmaci nel trattamento della RCU è legata al raggiungimento di concentrazioni efficaci di 5-ASA nel lume intestinale. Il 5-ASA inibisce in maniera variabile l'attività della ciclossigenasi, riduce la sintesi di citochine proinfiammatorie, inibisce gli effetti indotti da tali citochine e provoca alterazioni funzionali nei linfociti.

Per ridurre l'assorbimento da parte dei segmenti prossimali del tratto gastrointestinale e permettere l'azione del farmaco a livello colico il 5-ASA viene preparato in formulazioni speciali a rilascio controllato o ritardato. La mesalazina orale esiste, quindi, in diverse formulazioni con caratteristiche di rilascio differenti, ma tutte con efficacia pressappoco sovrapponibile (43).

Nella proctite la modalità di somministrazione ottimale è quella topica in supposte o clismi da 1 g una volta al giorno. Le supposte consentono maggiore rilascio del principio attivo nel retto. Questa opzione è risultata superiore rispetto alla sola somministrazione topica di corticosteroidi e alla mesalazina orale.

Nella proctosigmoidite la mesalazina deve essere somministrata per via orale, ma è stato dimostrato che il trattamento combinato (orale e topico) è legato a più alto tasso di remissione rispetto al solo trattamento orale.

Nella fase di induzione la dose ottimale di mesalazina orale è:

- 2-4 g/die nei pazienti con sintomi lievi
- 4-8 g/die nei pazienti con sintomi moderati o che seguivano precedentemente un trattamento con corticosteroidi.

La mesalazina orale generalmente agisce in 2-4 settimane. (44)

**Corticosteroidi**

Nel caso in cui la colite non risponda al trattamento con i soli aminosalicilati dovrebbe essere considerata l'introduzione di **corticosteroidi orali** (o topici nel caso di proctite). È consigliato il trattamento con corticosteroidi nei pazienti che, dopo aver seguito in modo aderente la terapia con mesalazina, continuano ad avere sanguinamento rettale dopo 10-14 giorni, sintomi addominali dopo 40 giorni o in cui i sintomi peggiorano nonostante la terapia.

Il corticosteroide di prima scelta è il **budesonide**, un corticosteroide di seconda generazione con un meccanismo di rilascio ileo-colico e con bassa biodisponibilità

sistemica. È necessario ricordare che circa il 50% dei pazienti che assumono corticosteroidi sperimentano effetti avversi nel breve termine come acne, disturbi del sonno, intolleranza glucidica e dispepsia.
La dose è di 0,75-1 mg/die di prednisone-equivalente. Dopo due settimane, che corrispondono in genere al miglioramento della sintomatologia, si inizia la fase di *tapering* (5-10 mg/die in meno ogni settimana). Una terapia di 8 settimane viene ritenuta appropriata per prevenire una ricaduta precoce.

Nei pazienti che non rispondono alla terapia orale con corticosteroidi dovrebbe essere indagata la presenza di infezione colica concomitante da Clostridium o CMV. Se non sono presenti infezioni e il trattamento non ha successo la malattia viene definita **steroido-resistente**.

Se il paziente risponde al trattamento con corticosteroidi, ma i sintomi si riacutizzano durante la fase di tapering della dose o si evidenzia una ricaduta entro 3 mesi dalla sospensione la malattia viene definita **steroido-dipendente**.

Nei pazienti in cui la terapia con corticosteroidi ha successo anche dopo il tapering si può ristabilire la terapia con mesalazina orale/topica. (45)

In caso di nuova ricaduta le alterative terapeutiche da considerare sono:

- **azatioprina** (**AZA**) o **6-mercaptopurina** (6-MP)
- **terapia biologica**
- **terapia con inibitori delle tirosin chinasi**. (46)

Nella **fig. 5** viene rappresentato in modo schematico quanto detto sopra, con particolare riferimento al paziente non responsivo alla terapia con sola mesalazina.

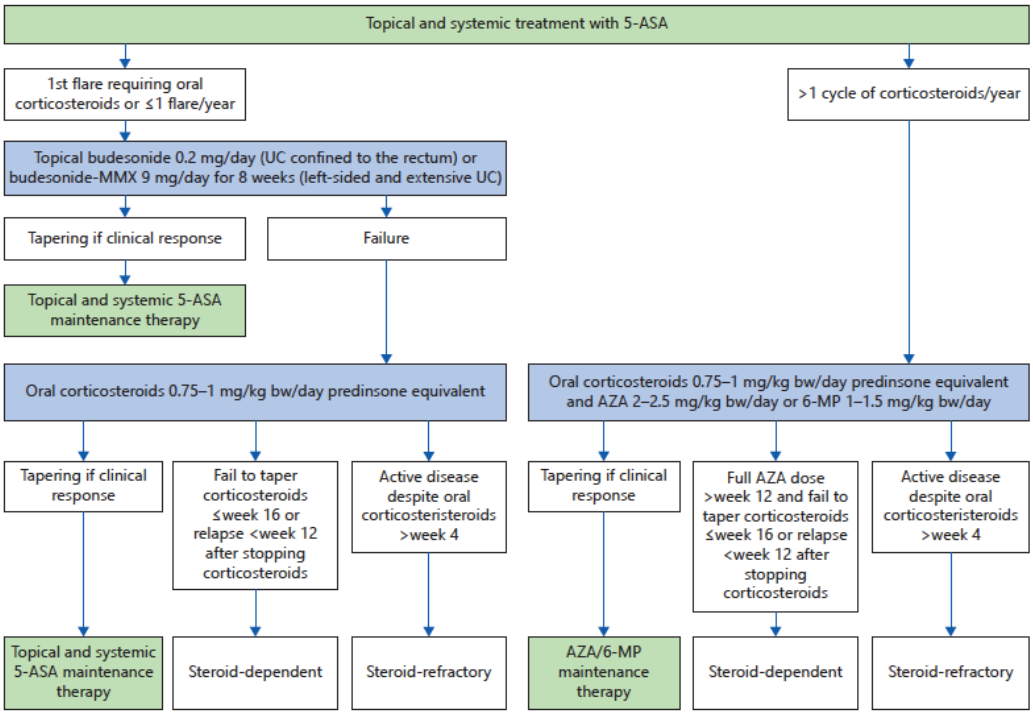


**Figura 5**: algoritmo terapeutico per RCU in fase attiva non rispondente al solo trattamento con 5-ASA. (47)

## Immunomodulatori

L'azatioprina (AZA) è un immunosoppressore che inibisce la proliferazione leucocitaria tramite interazione con il meccanismo di sintesi delle purine. I suoi metaboliti vengono, infatti, incorporati nel DNA delle cellule in fase S arrestando la progressione del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle stesse (43).

L'AZA in monoterapia si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione clinica nei pazienti con RCU in 1-4 mesi. (48)

La terapia con tiopurine, tuttavia, è gravata da effetti avversi: il principale effetto collaterale è a carico del midollo osseo dove può causare leucopenia, trombocitopenia e anemia, tanto che le linee guida raccomandano l'esecuzione di emocromo ad intervalli regolari durante la terapia per i monitoraggio di questi valori. Altri effetti, più rari, sono un aumento dell'incidenza di neoplasie (in particolare linfomi e carcinomi cutanei basocellulari), infezioni, pancreatiti ed epatotossicità perciò il rapporto rischi/benefici deve essere attentamente valutato prima di intraprendere questa terapia. (49)

L'AZA si è dimostrata superiore al placebo anche nella terapia di mantenimento della remissione clinica a 1 anno. Le ultime linee guida ECCO del 2022 consigliano di utilizzare la monoterapia con tiopurine per il mantenimento della remissione nei pazienti con RCU steroido-dipendente intolleranti ai 5-ASA. (50)

**Trattamento medico nella RCU moderata-severa**

**Corticosteroidi sistemici**

Nella RCU in fase attiva di grado moderato-severo la remissione, soprattutto nei pazienti non così gravi da essere ospedalizzati, viene ottenuta con corticosteroidi orali (prednisolone). L'ampia esperienza nella pratica clinica è a favore dell'utilizzo dei corticosteroidi sistemici con un bilancio positivo tra i benefici e gli effetti avversi, nel caso in cui il trattamento venga attuato in un periodo limitato.

Questo supporta la raccomandazione di utilizzare il prednisolone orale (o un equivalente come metilprednisolone o prednisone) nell'indurre la remissione nei pazienti con RCU attiva moderata-severa.

Nel mantenimento, invece, l'obiettivo è quello di abolire l'uso di questo trattamento a causa dei pesanti effetti collaterali. La durata del trattamento con corticosteroidi deve essere ristretta ad un periodo di massimo 3 mesi. (51)

**Anti-TNFα**

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è la citochina pro-infiammatoria chiave nel meccanismo infiammatorio intestinale e la sua espressione è aumentata nelle MICI.

L'introduzione degli anti-TNFα è stata una rivoluzione nella storia del trattamento della RCU, permettendo di allungare il tempo tra la diagnosi di malattia e il ricorso alla chirurgia.

Ad oggi sono tre i tipi di anti-TNFα che vengono utilizzati nel trattamento della RCU:

- **infliximab** (**IFX**)
- **adalimumab** (**ADA**)
- **golimumab** (**GLM**).

L'**IFX** è un anticorpo monoclonale chimerico (umano e murino) IgG1 che lega il TNF-α neutralizzando la sua attività. È stato il primo biologico approvato per il trattamento della RCU nel 2005. La via di somministrazione è intravenosa.
L'induzione della remissione viene ottenuta con dosi di 5-10 mg/kg somministrate al tempo 0, dopo 2 settimane e dopo 6 settimane.
Il mantenimento della remissione si ottiene con l'infusione di 5-10 mg/kg ogni 8 settimane, con possibilità di riduzione dell'intervallo a 4 settimane nel caso in cui i sintomi persistano.

L'**ADA** e il **GLM** sono anticorpi monoclonali umani che agiscono contro il TNF-α, che, a differenza dell'INX, possono essere somministrati per via sottocutanea permettendo l'autosomministrazione da parte del paziente, che non si dovrà recare in ambulatorio per l'infusione endovenosa.

L'**ADA** viene somministrato nella fase di induzione al tempo 0 e dopo 2 settimane alla dose di 80-160 mg e nel mantenimento alla dose di 40 mg ogni 2 settimane. In caso di persistenza o ricorrenza dei sintomi la somministrazione può essere settimanale.

Il **GLM** è un anticorpo monoclonale di tipo umano. Lega il TNF-α sia nella forma solubile che nella forma legata alla membrana. La dose di induzione è di 100-200 mg al tempo 0 e a 2 settimane. Il mantenimento dell'induzione viene ottenuto con una somministrazione mensile di 50-100 mg. La dose non può essere aggiustata in caso di mancata risposta del farmaco. (52)

Le linee guida ECCO sul trattamento medico della RCU del 2021 (53) raccomandano l'uso di anti-TNFα per indurre la remissione nei pazienti con RCU moderata-severa che hanno mostrato inadeguata risposta o forme di intolleranze alle terapie convenzionali (5-ASA, tiopurine, corticosteroidi). È stato evidenziato che gli anti-TNFα inducono remissione clinica ed endoscopica nei pazienti con RCU attiva di grado moderato-severo.

Una questione chiave nella gestione della RCU è se combinare gli anti-TNFα con gli immunomodulatori. La combinazione con AZA è più efficace del solo anti-TNFα. Le

maggiori evidenze in questo senso si hanno con infliximab, ma dati similari si sono ottenuti anche per gli altri farmaci (adalimumab, golimumab). (54)

**Vedolizumab**

Il vedolizumab (VDZ) è uno degli ultimi trattamenti introdotti per la terapia della RCU e agisce sul pathway delle integrine. La migrazione dei leucociti nel tessuto intestinale infiammato è altamente regolata da specifici meccanismi molecolari. Le integrine $\alpha_4\beta_7$ sono glicoproteine di superficie espresse in modo variabile dai linfociti B e T che interagiscono con le addressine espresse dalle cellule endoteliali dei capillari intestinali.
Il VDZ è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce in modo specifico le integrine $\alpha_4\beta_7$ e blocca selettivamente il traffico di linfociti nell'intestino.
La via di somministrazione è endovenosa con dosi di induzione di 300 mg somministrate al tempo 0, dopo 2 settimane e dopo 6 settimane e dosi di mantenimento di 300 mg ogni 8 settimane. L'intervallo di somministrazione può essere accorciato a 4 settimane in caso di persistenza dei sintomi.

Le linee guida ECCO consigliano il vedolizumab come uno dei trattamenti da attuare per indurre la remissione nei pazienti con RCU moderata-severa (53).

In uno studio di Feagan at Al. pubblicato sul "New England Journal of Medicine" nel 2013 (55) il VDZ si è dimostrato efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione nei pazienti con RCU anche nei pazienti in cui era fallito un precedentemente trattamento con anti-TNF$\alpha$.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, il rischio di infezioni gravi nei pazienti trattati con VDZ è minore rispetto a quello dei pazienti trattati con biologici anti-TNF$\alpha$. (56)

Sempre dalle linee guida ECCO del 2022 emerge che è consigliabile l'uso del vedolizumab invece che dell'adalimumab per l'induzione e il mantenimento della remissione nei pazienti con RCU moderata-severa.

**Ustekinumab**

L'ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale umano che agisce contro la subunità p40 di IL-12, IL-23 delle cellule T, dei linfociti NK e delle APC.

UST è indicato per il trattamento di pazienti adulti con RCU di grado da moderato a severo che abbiano avuto una risposta inadeguata, abbiano perso la risposta o siano risultati intolleranti alla terapia convenzionale e ad altre terapie biologiche.

La modalità di somministrazione cambia per l'induzione e il mantenimento. Per quanto riguarda l'induzione UST viene somministrato ev in una singola dose in base al peso corporeo.

La prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. La dose nel mantenimento è di 90 mg ogni 8 settimane o eventualmente ogni 4 in caso di iniziale risposta inadeguata.

Le linee guida ECCO raccomando l'utilizzo di UST per l'induzione della remissione e il mantenimento in pazienti con RCU moderata-severa non responsivi o intolleranti alla terapia convenzionale.

In uno studio di Sands BE e colleghi del 2019 (57) è stato dimostrato che l'UST è efficace nell'indurre la remissione clinica nel 15,5% dei casi rispetto al placebo (5,3%), la risposta clinica nel 62 % dei casi e il miglioramento endoscopico nel 27%.

Nella **Tab. 5** sono riassunte le principali caratteristiche dei farmaci biologici citati nella trattazione.

| | **via di somministrazione** | **dose di induzione** | **intervallo nell'induzione** | **dose di mantenimento** | **intervallo nel mantenimento** | **possibilità di adeguamento intervallo** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **IFX** | EV | 5-10 mg/kg | 0, 2 e 6 sett. | 5-10 mg/kg | ogni 8 sett. | ogni 4 sett. |
| **ADA** | SC | 80-160 mg | 0 e 2 sett. | 40 mg | ogni 2 sett. | ogni sett. |
| **GLM** | SC | 100-200 mg | 0 e 2 sett. | 50-100 mg | ogni 4 sett. | - |
| **VDZ** | EV | 300 mg | 0, 2, 4 sett. | 300 mg | ogni 8 sett. | ogni 4 sett. |
| **UST** | EV (induzione) SC (mantenimento) | basato sul peso corporeo | 0 sett. | 90 mg | ogni 8 sett. | ogni 4 sett. |

**Tabella 5**: dosi e via di somministrazione dei farmaci biologici utilizzati nel trattamento della RCU. (58)

**Tofacitinib**

Il tofacitinib è un inibitore delle Janus chinasi (JAK) somministrabile per os che può essere utilizzato per l'induzione della remissione nelle forme di RCU moderata-severa che non rispondono alle terapie convenzionali o nei pazienti intolleranti ad esse.

Le caratteristiche dei tofacitinib verranno ampiamente discusse nei prossimi capitoli, a cui si rimanda per approfondimenti.

Nella **figura 6** viene rappresentato un algoritmo diagnostico che riassume quanto detto finora sulla terapia della RCU in forma moderata-grave non responsiva alle terapie tradizionali e/o steroido dipendente.

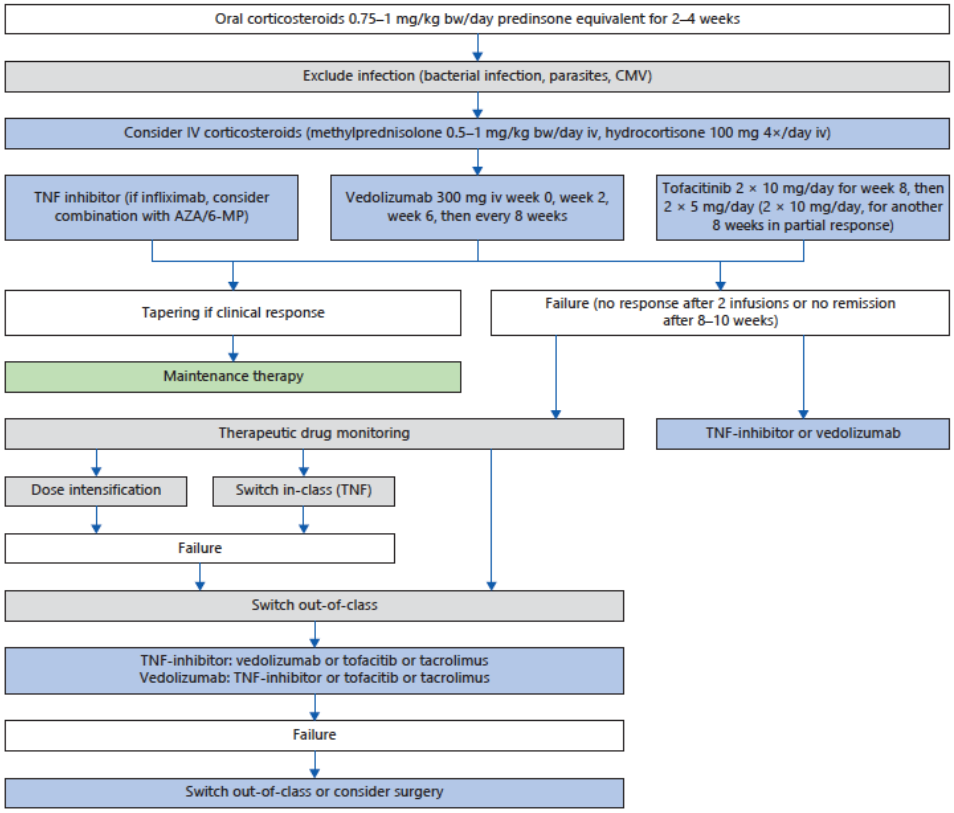


**Figura 6**. Algoritmo diagnostico per la terapia della RCU in forma moderata-severa (47).

**Terapia medica della RCU attiva grave**

Circa il 20% dei pazienti sperimenta una riacutizzazione grave nel corso della malattia. La colite acuta severa viene diagnosticata con i criteri di Truelove and Witts come fase di attività della malattia caratterizzata da 6 o più evacuazioni giornaliere di diarrea ematica e un qualsiasi segno di tossicità sistemica tra:

- tachicardia
- febbre superiore a 37,8 °C
- livelli di emoglobina inferiori a 10,5 g/d
- VES superiore a 30 mm/hr
- PCR superiore a 30 mg/l.

Il paziente in questo caso deve essere ospedalizzato in quanto potenzialmente a rischio di conseguenze gravi o decesso (1% dei casi).

Il trattamento di prima linea nella colite acuta severa è la somministrazione di corticosteroidi endovena (metilprednisolone o idrocortisone) a cui risponde circa il 65% dei pazienti. Nei pazienti responsivi il trattamento di mantenimento è solitamente con AZA (anche se si potrebbe considerare anche 5-ASA) o in alternativa farmaci biologici o inibitori delle Janus chinasi. (59)

Se il paziente non risponde ai corticosteroidi ev entro 3-5 giorni (febbre persistente, scariche di diarrea ematica più di 4 volte al giorno o persistenti elevati livelli di PCR) si attua la cosiddetta "**rescue therapy**" con **ciclosporina**, **infliximab** o **tacrolimus**.
Se non si verificano miglioramenti entro 4-7 giorni dall'inizio della terapia di salvataggio si raccomanda la colectomia.
Lo stato del paziente deve essere valutato tramite misurazioni oggettive quali:

- frequenza delle evacuazioni
- marker infiammatori
- segni radiologici (es. dilatazione del colon).

I dati attuali suggeriscono che sia la ciclosporina che l'infliximab hanno uguale efficacia nel prevenire a breve e lungo termine l'intervento di colectomia. Circa nel 70-80% dei

casi i pazienti sottoposti a terapia di salvataggio sono responsivi a breve termine al trattamento, con un tasso di colectomia che si aggira intorno al 30% (60).
La figura 7 propone un algoritmo diagnostico per la terapia della RCU acuta grave.

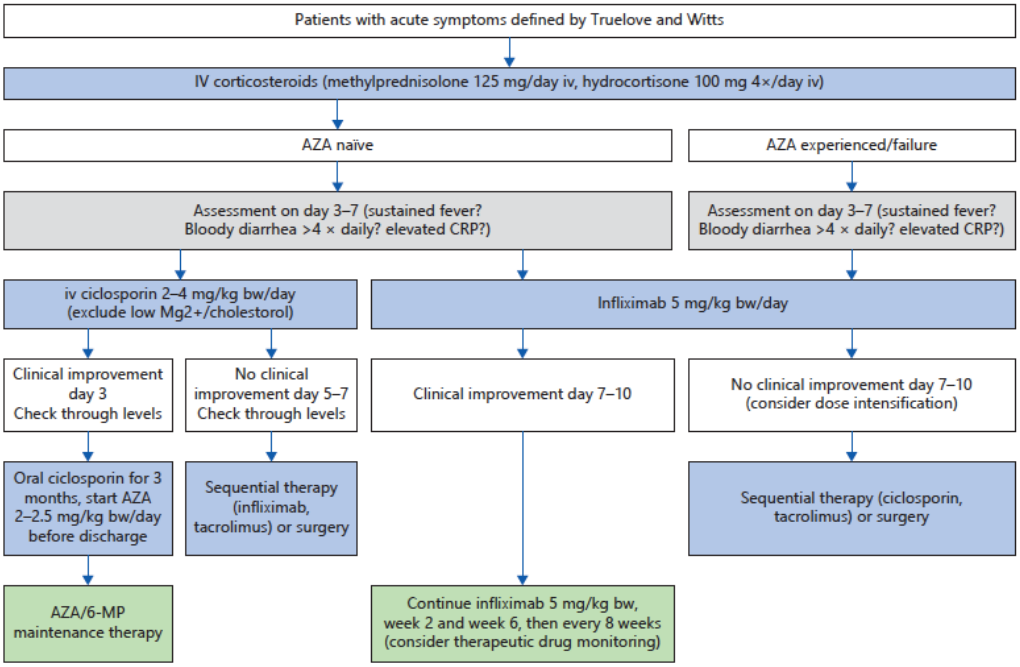


**Figura 7**. Algoritmo diagnostico per il trattamento della RCU acuta grave (47).

## Terapia chirurgica

La RCU generalmente si presenta in forma lieve e tale viene mantenuta nel corso del tempo grazie alla terapia; tuttavia, in alcuni casi si possono avere riacutizzazioni severe con complicazioni sistemiche che mettono a rischio la vita del paziente. La colectomia totale condiziona in modo pesante la vita del paziente, motivo per cui deve essere rimandata il più possibile finché non via siano condizioni che, nel breve o nel lungo termine, possano mettere a rischio la vita del paziente.

Le principali indicazioni per la chirurgia nei pazienti con RCU sono:

- **colite acuta severa** non responsiva ai corticosteroidi endovenosi e alla rescue therapy con immunosoppressori o infliximab
- **RCU refrattaria ai trattamenti medici** che si accompagna a deterioramento delle condizioni del paziente con possibile outcome postoperatorio sfavorevole
- **RCU associata a displasia o carcinoma colico**.

La chirurgia nella RCU può essere suddivisa, in base ai tempi attuativi, in:

- **chirurgia d'urgenza** che viene attuata nei casi in cui vi siano condizioni che mettono in pericolo la vita del paziente, come perforazioni intestinali ed emorragie massive in cui l'intervento non può essere rimandato per più di poche ore
- **chirurgia d'emergenza** che viene attuata nei casi in cui vi sia colite acuta severa non responsiva al trattamento medico dopo 5-7 giorni o megacolon tossico
- **chirurgia elettiva** attuata nel caso in cui vi sia fallimento di ogni tentativo della terapia medica o forme di displasia/carcinoma colon-rettale. (61)

L'intervento eseguito più di frequente è la proctocolectomia con anastomosi dell'ileo su pouch anale (IPAA). Questo tipo di intervento permette di evitare la stomia permanente e di preservare una buona funzione sfinterica.

# TOFACITINIB

Il tofacitinib è un farmaco orale facente parte degli immunosoppressori con potente e selettiva azione di inibizione nei confronti della famiglia delle Janus chinasi (JAK) autorizzato per la prima volta dall'EMA a marzo 2017 per il trattamento dell'artrite reumatoide e ad agosto 2018 per il trattamento della RCU.

**Janus chinasi**

La JAK/STAT è una via di trasduzione del segnale intracellulare espressa in moltissime cellule e coinvolta in molti processi biologici cruciali dell'organismo: la proliferazione cellulare, la differenziazione, l'apoptosi e la regolazione della risposta immunitaria e l'ematopoiesi. Grazie a JAK/STAT un segnale extracellulare è in grado di regolare l'espressione genica. Da anni è noto che una intensa e disregolata attivazione di JAK/STAT è implicata nella patogenesi di molte malattie autoimmuni e infiammatorie.

Le JAK sono molecole associate alla regione intracitoplasmatica di recettori per varie molecole (tra cui le citochine) e comprendono quattro classi (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2). Come è possibile vedere nella **Fig. 8** il legame di una molecola con il suo recettore sulla membrana cellulare induce la dimerizzazione di questi e la transfosforilazione delle due unità JAK associate al recettore stesso con conseguente attivazione.

JAK attivato va a fosforilare specifici residui nel dominio citoplasmatico del recettore dove risiedono i trasduttori di segnale e gli attivatori di trascrizione (STAT). Segue la fosforilazione dello STAT, che, una volta attivato si dimerizza e si trasloca nel nucleo, dove svolge un ruolo nell'espressione di proteine. Ogni dimero di JAK è specifico per la trascrizione di un gruppo di citochine e quindi attiva diversi segnali di trasduzione che inducono particolari risposte a vari stimoli (62).

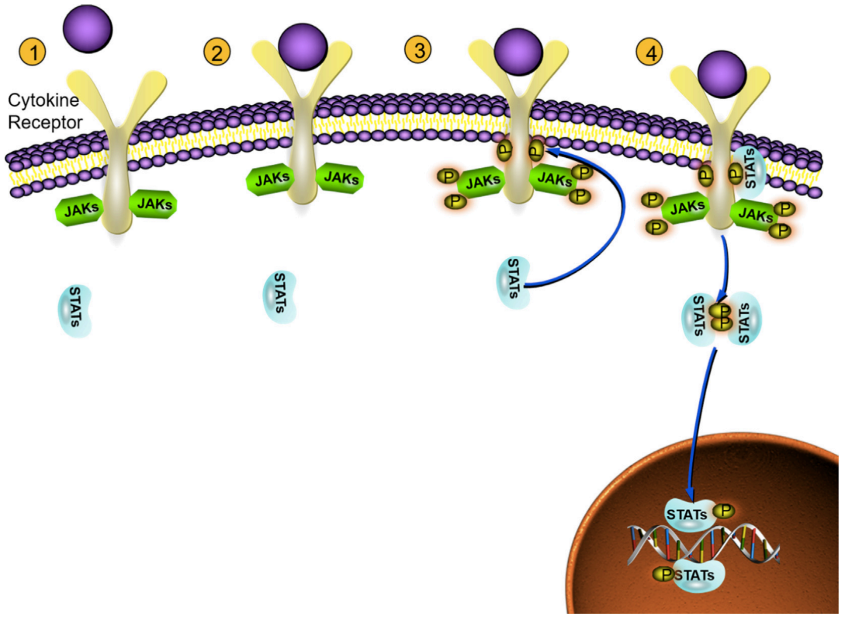


**Fig. 8.** Fasi del pathway di JAK/STAT (62)

La patogenesi della RCU è, come detto in precedenza, multifattoriale, ma probabilmente ha un grande ruolo l'abnorme risposta immunitaria nei confronti del microbioma. Il bilancio tra mediatori pro e antinfiammatori è alterato a favore dei primi. Il blocco della via di JAK-STAT ha lo scopo di interferire con l'azione di molte citochine e regola la risposta immunitaria adattiva portando a una riduzione dell'infiammazione cronica nella RCU.

Il tofacitinib è un potente inibitore della famiglia di JAK e compete con l'ATP per il sito di legame di quest'ultimo. Gli studi in vitro dimostrano una inibizione preferenziale per JAK1, JAK2 e JAK3 e, in misura minore, TyK2. Nel vie di trasduzione intracellulari JAK funziona a coppie, anche eterodimeriche. Tofacitinib inibisce preferenzialmente eterodimeri formati da JAK1-JAK3. L'inibizione di JAK1 e JAK3 ad opera di tofacitinib riduce il segnale di interleuchine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ed interferoni di tipo I e II. Queste citochine regolano l'attivazione, la proliferazione e la funzione dei linfociti e l'inibizione dei pathway di segnale da parte del tofacitinib determina la modulazione di molteplici aspetti della risposta immunitaria.

L'inibizione di JAK comporta anche una disregolazione della produzione di eritropoietina, della prolattina e di altri ormoni.

JAK ha anche un ruolo nella proliferazione, differenziazione e di maturazione delle cellule, perciò, gli effetti del farmaco, sotto forma di eventi avversi, si esplicano sulle cellule molto proliferanti come quelle del sistema ematopoietico. (63)

## Tofacitinib

Il tofacitinib è un farmaco, il cui nome commerciale è Xeljanz, che agisce bloccando l'azione delle Janus chinasi che svolgono un ruolo importante nel processo di infiammazione tipico dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, dell'artrite idiopatica giovanile e della colite ulcerosa. Bloccando l'azione di questi enzimi, tofacitinib contribuisce a ridurre l'infiammazione e i sintomi di queste malattie.

### Indicazioni

È disponibile sotto forma di compresse e di liquido da assumere per os ed è indicato per il trattamento di:

- adulti affetti da **artrite reumatoide** da moderata a grave in associazione al metotrexato dopo fallimento o intolleranza alla terapia con DMARD. La posologia raccomandata è di 5 mg compresse rivestite somministrate per via orale 2 volte al giorno
- adulti affetti da **artrite psoriasica** in associazione al metotrexato dopo che il trattamento con DMARD non si sia rivelato sufficientemente efficace o abbia causato effetti indesiderati. La posologia raccomandata è di 5 mg compresse rivestite somministrate per via orale 2 volte al giorno
- bambini a partire da due anni di età affetti da **artrite idiopatica giovanile poliarticolare** o **artrite psoriasica giovanile** che non abbiano risposto alla terapia con DMARD. La posologia, in questo caso è da adeguare in base al peso corporeo (kg) e varia da 3,2 mg a 5 mg due volte al giorno.
- adulti affetti da **RCU** da moderata a grave dopo fallimento della terapia con terapia convenzionale (ASA, AZA e/o corticosteroidi) come prima linea di trattamento o dopo insufficiente risposta alla terapia con biologici. La posologia sarà trattata in modo più approfondito in seguito.

- adulti affetti da **spondilite anchilosante** dopo fallimento terapeutico con farmaci tradizionali. La posologia raccomandata è di 5 mg compresse rivestite somministrate per via orale 2 volte al giorno.

**Posologia nella RCU**

Nella RCU il tofacitinib è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con RCU attiva da moderata a grave che abbiano risposto in modo inadeguato, abbiano mostrato una perdita di risposta o siano intolleranti alla terapia convenzionale o ad un agente biologico. La posologia è differente tra la fase di induzione della remissione e la fase di mantenimento.

Il trattamento per l'**induzione della remissione** si attua in un periodo di 8 settimane con estensione a 16 settimane se necessario. La dose raccomandata è di 10 mg di compresse rivestite con film somministrate per via orale due volte al giorno.
Nei pazienti che non abbiano mostrato benefici terapeutici adeguati nelle 8 settimane, la dose di induzione di 10 mg due volte al giorno può essere estesa per ulteriori 8 settimane (16 settimane totali). La fase di induzione deve essere interrotta in tutti i pazienti che non mostrino segni di beneficio terapeutico entro la sedicesima settimana di trattamento.

Nella fase di **mantenimento della remissione** la posologia è di 5 mg compresse rivestite con film somministrate per via orale due volte al giorno.
Nei pazienti con RCU che non presentano un rischio aumentato di tromboembolismo venoso può essere considerato tofacitinib 10 mg due volte al giorno se il paziente manifesta una riduzione della risposta a tofacitinib 5 mg e ha fallito la risposta a opzioni di trattamento alterativo per la RCU, come un anti-TNFα. In questo caso, comunque, la dose di 10 mg deve essere mantenuta per il più breve periodo possibile.

Nella RCU esiste anche la possibilità di ripetere la fase di induzione qualora vi sia stata una perdita di risposta con 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno o nel caso in cui il trattamento sia stato interrotto per un periodo della durata di 1 anno.

**Interazioni**

La dose totale giornaliera di tofacitinib deve essere dimezzata nei pazienti in trattamento con farmaci inibitori di CYP3A4 o CYP2C19.

Il tofacitinib, inoltre, non è stato studiato e deve essere evitato in associazione a farmaci biologici (come anti-TNFα e anti-integrina) e immunosoppressori come AZA, ciclosporina e tacrolimus a causa del possibile aumento dell'effetto immunosoppressivo.

**Controindicazioni**

Le **controindicazioni** alla somministrazioni del tofacitinib sono:

- ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti
- tubercolosi (TB) attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche
- compromissione epatica grave
- gravidanza e allattamento. (64)

Tofacitinib 10 mg è inoltre controindicato in pazienti con una o più delle seguenti condizioni:

- uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva
- scompenso cardiaco
- episodi di tromboembolia venosa pregressa, sia trombosi venosa profonda che embolia polmonare
- disturbi ereditari della coagulazione
- neoplasia
- paziente sottoposto a intervento chirurgico maggiore.

**Screening e monitoraggio pretrattamento**

Prima della somministrazione di tofacitinib i pazienti devono essere accuratamente valutati per escludere infezioni attive, incluse le infezioni localizzate; infatti, sono stati riportati casi di infezioni gravi e talora fatali, causate da batteri, micobatteri, funghi invasivi, virus o altri patogeni opportunistici nei pazienti in trattamento con tofacitinib.

Nel caso di pazienti con infezioni ricorrenti, storia di infezioni gravi od opportunistiche, pazienti che abbiano vissuto o viaggiato in aree di micosi endemica, che abbiano

condizioni che predispongono alle infezioni come il diabete mellito deve essere considerato il rapporto rischio/beneficio prima di intraprendere il trattamento.
La somministrazione deve essere interrotta nel caso in cui il paziente sviluppi infezione grave, opportunistica o sepsi.

Prima di iniziare il trattamento con tofacitinib i pazienti dovrebbero essere sottoposti a esami di laboratorio per avere informazioni al baseline su parametri che potrebbero essere influenzati dalla somministrazione del farmaco:

- linfociti
- neutrofili
- emoglobina
- profilo lipidico
- enzimi epatici (ALT e AST).

È necessario, inoltre, valutare il paziente per:

- presenza di infezione tubercolare attiva o latente. Nel caso di paziente con TB latente è necessario intraprendere terapia antimicobatterica standard prima di iniziare la terapia con tofacitinib
- infezione da virus dell'epatite virale. Non è noto l'effetto del tofacitinib sulla riattivazione dell'epatite virale cronica in quanto i pazienti con screening positivo per epatite B e C sono stati esclusi dagli studi clinici.

Prima di iniziare il trattamento con tofacitinib devono essere indagate le altre seguenti condizioni:

- **pazienti con età superiore di 65 anni** che, proprio in relazione alla loro età, sono a rischio aumentato di infezioni gravi, infarto del miocardio e tumori maligni. In questa popolazione il tofacitinib deve essere utilizzato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate
- **fattori di rischio per TEV**
- **fattori di rischio per eventi cardiovascolari** inclusi età del paziente (> 65 anni), stato di fumatori attuale e passato e altri fattori di rischio cardiovascolari. Nella

popolazione con questi fattori di rischio il tofacitinib deve essere utilizzato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate

- **fattori di rischio per malignità** inclusi età del paziente (> 65 anni), fumatori attuali e passati, tumore maligno attuale o storia di malignità trattata con successo diversa da un cancro della pelle non melanoma
- **parametri di laboratorio** tra cui linfociti, neutrofili, emoglobina, lipidi ed enzimi epatici. In caso di alterazioni a questi parametri la posologia deve subire aggiustamenti o se presente grave compromissione il trattamento non deve essere intrapreso.

La posologia del tofacitinib deve subire degli aggiustamenti (come illustrato nelle **Tab. 6**, **7**, **8**, **9** e **10**) in caso di:

- **bassa conta linfocitaria assoluta (ALC)** si raccomanda di non iniziare il trattamento in pazienti con conta linfocitaria assoluta inferiore a 750 cellule/$mm^3$
- **bassa conta assoluta di neutrofili (ANC)** si raccomanda di non iniziare il trattamento in pazienti con una conta assoluta di neutrofili inferiore a 1000 cellule/$mm^3$
- **basso valore dell'emoglobina** si raccomanda di non iniziare il trattamento in pazienti con emoglobina inferiore a 9 g/dl
- **compromissione epatica**
- **compromissione renale**.

| Valore di laboratorio (cellule/$mm^3$) | Raccomandazione |
|---|---|
| **ALC maggiore uguale a 750** | la dose deve essere mantenuta |
| **ALC 500-750** | Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali) la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando ALC non sia maggiore di 750:<br>• per i pazienti che ricevono 10 mg due volte al giorno il dosaggio deve essere ridotto a 5 mg 2 volte al giorno<br>• per i pazienti che ricevono 5 mg due volte al giorno la somministrazione deve essere interrotta<br><br>quando ALC è maggiore di 750 il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche |
| **ALC minore di 500** | Se il valore è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta. |

**Tab. 6** aggiustamento della dose di tofacitinib nei pazienti con bassa ALC

| Valore di laboratorio (cellule/$mm^3$) | Raccomandazione |
|---|---|
| **ANC maggiore di 1000** | la dose deve essere mantenuta |
| **ANC 500-1000** | Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali) la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando ALC non sia maggiore di 1000:<br>• per i pazienti che ricevono 10 mg due volte al giorno il dosaggio deve essere ridotto a 5 mg 2 volte al giorno<br>• per i pazienti che ricevono 5 mg due volte al giorno la somministrazione deve essere interrotta<br><br>quando ANC è maggiore di 1000 il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche |
| **ANC minore di 500** | Se il valore è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta. |

**Tab. 7** aggiustamento della dose di tofacitinib nei pazienti con bassa ALC

| Valore di laboratorio (g/dl) | Raccomandazione |
|---|---|
| **Riduzione inferiore o uguale a 2 g/dl e valore superiore o uguale a 9 g/dl** | la dose deve essere mantenuta |
| **Riduzione superiore a 2 g/dl o valore inferiore a 8 g/dl (confermata da test ripetuti)** | La somministrazione deve essere sospesa fino a quando i valori di emoglobina non si siano normalizzati |

**Tab. 8** aggiustamento della dose in base ai valore dell'emoglobina

| Categoria di compromissione epatica | Classificazione Child Pugh A | Aggiustamento della dose nella compromissione epatica |
|---|---|---|
| **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 se il dosaggio iniziale era 5 mg due volte al giorno<br>• la dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata è 10 mg due volte al giorno |
| **Severa** | Child Pugh C | Tofacitinib non può essere utilizzato in questi pazienti |

**Tab. 9** aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica

| Categoria di compromissione epatica | Clearence della creatinina | Aggiustamento della dose nella compromissione epatica |
|---|---|---|
| **Lieve** | 50-80 ml/min | Non è necessario alcun aggiustamento di dose |
| **Moderata** | 30-49 ml/min | Non è necessario alcun aggiustamento di dose |
| **Severa** | < 30 ml/min | • la dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno se il dosaggio iniziale era 5 mg due volte al giorno<br>• la dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata è 10 mg due volte al giorno<br><br>I pazienti affetti da compromissione renale grave devono mantenere dose ridotta anche dopo emodialisi. |

**Tab. 10** aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale

## Eventi avversi

In uno studio di Cohen e colleghi del 2020 (65) sono stati seguiti nel periodo di 9 anni un totale di 7061 pazienti trattati con tofacitinib per studiare gli eventi avversi.
Il più comune evento avverso rilevato nello studio sono state le infezioni di cui:

- 1221 infezioni delle alte vie respiratorie (17,3%)
- 1214 infezioni delle vie urinarie (11,8%)
- 832 bronchiti (11,3%).

Durante il periodo di osservazione 1634 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi e 59 pazienti sono deceduti, la maggioranza a causa di disordini cardiaci e infezioni.

**Infezioni severe** si sono verificate in 576 pazienti e le più comuni sono state la polmonite, herpes zoster disseminato (8 pazienti) infezioni del tratto urinario e cellulite. I fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni severe erano: dose di farmaco somministrato, età avanzata, sesso maschile, linfopenia insorta dopo l'inizio del trattamento, alto BMI, diabete mellito e BPCO. **Infezioni opportunistiche** sono state riportate in 90 pazienti.

L'immunosoppressione provocata da tofacitinib può influenzare le difese contro i tumori maligni. Sono stati riportati 177 casi di **tumori maligni** di cui la maggior parte sono linfomi (12) e carcinomi polmonari (30). Per tale ragione il tofacitinib deve essere usato solo se non esistono alternative terapeutiche nei pazienti con età superiore a 65 anni, stato di fumatore presente o passato, tumori maligni in atto o pregressi.

Nei pazienti trattati con 10 mg di tofacitinib 2 volte al giorno il rischio di sviluppare NMSC è più alto rispetto a quelli trattati con 5 mg. Sono raccomandati esami cutanei periodici per i pazienti che presentano un rischio maggiore di tumore cutaneo.

Un altro evento avverso analizzato sono state le **perforazioni gastrointestinali** che avvenute in 28 pazienti, ma la maggior parte dei pazienti stava assumendo terapia con corticosteroidi o FANS. Il ruolo dell'inibizione delle JAK in questi eventi non è noto. Per tale ragione prima di intraprendere un trattamento con tofacitinib devono essere valutati fattori di rischio per perforazione intestinale quali: pazienti con storia di diverticolite e pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi e FANS.

Il tofacitinib aumenta il rischio di sviluppare eventi di **tromboembolismo venoso** anche fatali in relazione alla dose assunta. Il tasso di incidenza di TEV è di 33/10.000 persone-anno nei pazienti che assumono 5 mg di tofacitinib 2 volte al giorno. I fattori di rischio per insorgenza di TEV sono riportati nella **Tab. 10**.

| Fattori di rischio per TEV |
|---|
| TEV precedente |
| pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore |
| immobilizzazione |
| infarto miocardico nei tre mesi precedenti |
| uso di contraccettivi orali combinati o terapia ormonale sostitutiva |
| scompenso cardiaco<br>disturbo ereditario della coagulazione |
| neoplasia |
| età > 65 anni |
| obesità (BMI > 30) |
| diabete |
| ipertensione |
| stato di fumatore |

**Tab. 11** fattori di rischio per TEV

Un altro rischio da considerare nel trattamento con tofacitinib sono gli **eventi cardiovascolari maggiori** con un tasso di incidenza di 91/100.000 persone-anno. (66)
Gli eventi cardiovascolari includono infarto del miocardio, ictus, fibrillazione atriale, morte per evento cardiovascolare. L'incidenza è simile in entrambi i dosaggi di tofacitinib.

Il tofacitinib potrebbe indurre dislipidemia nei pazienti con innalzamento dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale.

Altri parametri laboratoristici da valutare sono la conta assoluta di linfociti, neutrofili e l'emoglobina che potrebbero subire riduzioni anche significative a causa dell'interazione di JAK nella proliferazione cellulare.

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio nasce dallo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento nell'induzione e nel mantenimento con tofacitinib nei pazienti con RCU severa-moderata nella realtà dell'ambulatorio MICI della gastroenterologia di Fermo analizzando i dati del campione in esame.

Il tofacitinib è un farmaco utilizzato per il trattamento di pazienti con RCU attiva di grado moderato-severo che hanno avuto inadeguata risposta alla terapia convenzionale o ai biologici o che siano intolleranti a queste classi di farmaci.

Più nello specifico l'obiettivo primario dello studio è:

- valutare l'efficacia del trattamento con tofacitinib nell'induzione e nel mantenimento della **remissione** nei pazienti dell'ambulatorio MICI della gastroenterologia di Fermo con RCU moderata-severa.

Gli obiettivi secondari sono:

- valutare la **sicurezza** e la **tollerabilità** del tofacitinib
- valutare l'efficacia del tofacitinib nell'indurre la **guarigione mucosale**
- valutare l'efficacia del tofacitinib nell'indurre **risposta clinica**.

Endpoint primario

- percentuale di soggetti in **remissione** al follow up della settimana 8 e al follow up del mese 6. La remissione è definita come un punteggio di Mayo totale di 2 punti o inferiore senza alcun item superiore a 1 e un subscore nell'item del sanguinamento rettale di 0.

Endpoint secondari

- percentuale di soggetti che hanno ottenuto **guarigione della mucosa** al follow up della settimana 8 e al follow up del mese 6. La guarigione mucosale definita come un subscore endoscopico di Mayo di 0 o 1.
- percentuale di soggetti che hanno ottenuto **risposta clinica** al follow up della settimana 8 e al follow up del mese 6. La risposta clinica è definita come una

riduzione di almeno 3 punti nello score di Mayo dal punteggio al baseline e una riduzione del subscore del sanguinamento rettale di almeno 1 punto.

- la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una **remissione endoscopica** al follow up della settimana 8 e al follow up del mese 6. La remissione endoscopica è definita da un subscore endoscopico di Mayo pari a 0.

Biomarker endpoint

- riduzione della PCR sierica dal valore del baseline al follow up della settimana 8 e del sesto mese
- variazione della concentrazione sierica di emoglobina rispetto al basale al follow up della settimana 8 e del sesto mese.

Safety endpoint

- incidenza e severità degli eventi avversi (infezioni, manifestazioni tromboemboliche, eventi cardiovascolari, tumori maligni, variazioni del profilo lipidico e dei valori di linfociti e neutrofili) al follow up della settimana 8 e del sesto mese.

I limiti dello studio sono dati dalla numerosità esigua del campione dovuta alla recente approvazione del farmaco stesso (agosto 2018) e alle particolari indicazioni del prodotto (che può essere somministrato in pazienti con RCU moderata-severa che non abbiano risposto al trattamento tradizionale (ASA, AZA, corticosteroidi) come prima linea o dopo la mancata risposta o l'intolleranza al trattamento con farmaci biologici) e al periodo di follow up che, in alcuni pazienti è limitato, data la recente prescrizione.

Lo studio è di tipo qualitativo e in questa ottica saranno analizzati i casi clinici dei singoli pazienti seguiti nel loro percorso terapeutico dal momento della decisione di intraprendere il trattamento e in tutti i follow up e poi verrà effettuata un'analisi quantitativa sulle risposte e sul profilo di sicurezza senza la pretesa di raggiungere una significatività statistica data la scarsità del campione. I dati saranno poi confrontati con quelli ottenuti dalla letteratura.

# MATERIALI E METODI

Il volume di pazienti afferenti all'ambulatorio IBD dell'ospedale A. Murri di Fermo è attualmente di 746 pazienti, dei quali 372 hanno una diagnosi di RCU, di questi, 6 sono stati selezionati durante l'intervallo di osservazione per entrare nello studio in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione

- pazienti maschi e femmine con diagnosi documentata (endoscopica ed istologia)
- pazienti con RCU moderata-severa definita come malattia con Mayo score totale maggiore di 6 punti
- pazienti non responsivi o intolleranti alla terapia tradizionale (interruzione del trattamento per eventi avversi) a uno dei seguenti trattamenti:
    - corticosteroidi orali
    - AZA o 6-MP.
- pazienti che non abbiano risposto o siano intolleranti alla terapia con biologici
- assenza di infezione attiva o latente da *Mycobacterium tubercolosis* definita come negatività al test Mantoux o test QuantiFERON
    - i pazienti con infezione TB latente prima di intraprendere il trattamento devono essere trattati con terapia antimicobatterica
- negatività ai test di laboratorio per la rilevazione dell'epatite virale
- pazienti femmine non in stato di gravidanza o nel periodo di allattamento.

Criteri di esclusione

- presenza di colite indeterminata, colite microscopica, colite ischemica, colite infettiva o segni suggestivi di morbo di Crohn
- soggetti non precedentemente trattati per RCU (*treatment-naïve*)
- soggetti con malattia in fase di colite acuta severa
- soggetti con anamnesi positiva per herpes zooster disseminato
- soggetti con diagnosi di HIV, HCV, HBV
- soggetti con i seguenti parametri di laboratorio
    - valori di Hb inferiore a 9 g/dl
    - conta assoluta dei neutrofili inferiore a 1,2 x $10^9$/L (< 1200/$mm^3$)

    - VFG inferiore a 50 ml/min calcolato con la formula di Cockroft-Gault
    - valori di AST e ALT più alti di 1,5 volte rispetto al limite superiore.
- donne in stato di gravidanza o in allattamento.

Il periodo di osservazione è compreso tra gennaio 2021 e settembre 2022 e i pazienti coinvolti sono stati selezionati tra quelli afferenti all'ambulatorio MICI dell'unità di gastroenterologia dell'ospedale A. Murri di Fermo seguendo i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

I pazienti sono stati sottoposti a visite al baseline (tempo 0), alla settimana 8 (fine dell'induzione) e dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Al **tempo zero** i pazienti candidati all'utilizzo del farmaco sono stati sottoposti a:

- visita preliminare gastroenterologica presso l'ambulatorio MICI per verificare tramite anamnesi ed esame obiettivo i benefici del farmaco e i suoi eventuali effetti avversi. La severità della malattia viene valutata tramite lo score clinico di Mayo. Durante la prima visita di fondamentale rilevanza è anche indagare la presenza di fattori di rischio per l'insorgenza di eventi avversi
- screening per individuare eventuale TB in fase attiva o latente, HBV, HCV e HIV
- RX torace per individuare focolai broncopneumonici
- analisi di laboratorio per individuare
    - alterazioni nell'emocromo significative (vedi criteri di esclusione)
    - profilo lipidico
    - AST e ALT
    - VFG
    - PCR al baseline
    - emoglobina
- endoscopia per definire il subscore di Mayo endoscopico al baseline.

Ai pazienti che sono risultati idonei in base ai criteri di inclusione ed esclusione è stato somministrato il farmaco secondo lo schema di induzione della remissione: tofacitinib 10 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno.

Al **follow up della settimana 8**, che coincide con la fine della terapia al dosaggio di induzione, i pazienti sono stati sottoposti a:

- visita gastroenterologica presso l'ambulatorio MICI per verificare tramite anamnesi ed esame obiettivo i benefici del farmaco e i suoi eventuali effetti avversi. La severità della malattia viene valutata tramite lo score clinico di Mayo
- screening per individuare eventuale TB in fase attiva o latente, HBV, HCV e HIV
- analisi di laboratorio per individuare
    - alterazioni nell'emocromo significative (vedi criteri di esclusione)
    - profilo lipidico
    - AST e ALT
    - VFG
    - PCR
    - emoglobina
- endoscopia per definire il subscore di Mayo endoscopico.

Alla settimana 8 veniva deciso, in base alla tipologia di risposta ottenuta dal paziente, se proseguire il trattamento con il dosaggio di mantenimento (tofacitinib 5 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno), estendere l'induzione per ulteriori 8 settimane oppure interrompere il trattamento.

Al **follow up del sesto mese** i pazienti sono stati sottoposti a:

- visita gastroenterologica presso l'ambulatorio MICI per verificare tramite anamnesi ed esame obiettivo i benefici del farmaco e i suoi eventuali effetti avversi. La severità della malattia viene valutata tramite lo score clinico di Mayo
- screening per individuare eventuale TB in fase attiva o latente, HBV, HCV e HIV
- analisi di laboratorio per individuare
    - alterazioni nell'emocromo significative (vedi criteri di esclusione)
    - profilo lipidico
    - AST e ALT
    - VFG
    - PCR

    - emoglobina
- endoscopia per definire il subscore di Mayo endoscopico.

# RISULTATI

## Dati dei pazienti dei pazienti al baseline

Dati demografici e caratteristiche della malattia

Dei 6 pazienti esaminati 4 erano di sesso maschile e 2 di sesso femminile con età media di 42,66 anni (range 20-56), età media all'esordio dell'RCU di 34 anni (range 10-52) e una durata media della malattia di 8,66 anni (range 4-19).

La malattia si presentava come proctosigmoidite in 4 casi, come colite sinistra in 1 caso e come pancolite in 1 paziente. In 2 casi si avevano manifestazioni extraintestinali di natura articolare. I dati demografici e sulle caratteristiche della malattia sono visualizzabili in modo integrale nella **Tab. 12**.

| PAZIENTE | Età anagrafica | Età alla diagnosi | Sesso | Estensione malattia | Manifestazioni extraintestinali |
|---|---|---|---|---|---|
| **B.G.** | 53 | 34 | M | proctosigmoidite | - |
| **C.P.** | 56 | 52 | M | pancolite | - |
| **D.C.** | 20 | 10 | F | proctosigmoidite | articolari |
| **M.B.** | 39 | 36 | M | proctosigmoidite | - |
| **M.Y.** | 46 | 42 | M | pancolite | - |
| **P.S.** | 42 | 30 | F | colite sinistra | articolari |

**Tab. 12** dati anagrafici e caratteristiche della malattia

Precedenti trattamenti

I trattamenti precedenti al tofacitinib erano stati tutti trattati con terapia tradizionale (ASA, AZA e corticosteroidi). All'83% (5/6) dei pazienti in studio erano stati somministrati in precedenza con farmaci biologici. Tre pazienti avevano ricevuto più di un farmaco biologico prima della somministrazione del tofacitinib. In dettaglio, nella **Tab.13**, sono presente le terapie intraprese dai pazienti precedentemente al tofacitinib.

| PRECEDENTI TERAPIE | TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA | | TERAPIA BIOLOGICA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PAZIENTE** | **AZA** | **MTX** | **IFX** | **ADA** | **GLM** | **VDZ** | **UST** |
| **B.G.** | - | - | - | x | - | - | - |
| **C.P.** | x | - | x | - | - | - | - |
| **D.C.** | x | - | x | x | - | - | - |
| **M.B.** | - | - | - | - | - | - | - |
| **M.Y.** | x | - | x | - | - | x | - |
| **P.S.** | x | - | x | - | x | x | - |

**Tab. 13** terapie precedenti al tofacitinib

Fattori di rischio per scarso outcome

La malattia si presentava con steroido-esordio in 2 casi. Dei pazienti studiati 4 avevano una malattia steroido-dipendente e 1 aveva una malattia steroido-resistente. Il numero medio di riacutizzazioni era di 5,66 (range 2-15) e il numero medio di ospedalizzazioni di 1,5 (range 1-5). L'andamento era cronicamente attivo in 4 casi e la durata media della malattia era di 8,66 anni (range 4-19). I dati per singolo paziente sono riassunti nella **Tab. 14**.

| FATTORI DI RISCHIO PER SCARSO OUTCOME | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | steroido esordio | steroido dipendenza | steroido resistenza | malattia cronicamente attiva | Riacutizzazioni | Ospedalizzazioni (numero) | durata malattia |
| **B.G** | no | no | no | no | 2 | 0 | 20 |
| **C.P.** | no | si | no | no | 2 | 1 | 4 |
| **D.P.** | si | si | no | si | 10 | 2 | 10 |
| **M.B.** | no | si | no | | 2 | 0 | 3 |
| **M.Y.** | no | no | no | si | 3 | 1 | 4 |
| **P.S.** | si | si | no | si | 15 | 0 | 12 |

**Tab. 14.** Fattori di rischio per scarso outcome

## Analisi dei singoli casi

### Caso 1: paziente B.G.

B.G. paziente di sesso maschile di anni 53 con diagnosi endoscopica ed istologica di proctosigmoidite all'età di 34 anni senza manifestazioni extraintestinali.

La malattia, della durata di circa 20 anni è stata trattata con mesalazina e saltuaria somministrazione di steroidi topici, presentandosi per diversi anni con le caratteristiche di RCU lieve. Dal 2019 iniziano frequenti riacutizzazioni con ripresa della sintomatologia ai tentativi tapering della terapia steroidea topica e sviluppo della **steroido dipendenza**. Nel 2021 il paziente presenta nuova riacutizzazione con caratteristiche di **steroido resistenza** e un Mayo subscore endoscopico di 3. Si intraprende il trattamento con adalimumab che non dimostra benefici e viene sospeso dopo 3 mesi. Per tale ragione a settembre 2021 si decide di intraprendere il trattamento con tofacitinib.

SCREENING PRETRATTAMENTO

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV, che risulta negativa, e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

Il paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica**: al tempo 0 il paziente presentava 5-6 scariche al giorno di evacuazioni liquide o semiliquide, costante evidenza di sangue nelle feci, tenesmo e sensazione di urgenza. La malattia viene giudicata come moderata-severa.

**Esami ematochimici** gli esami ematochimici rilevavano PCR sopra la norma. Tutti gli altri parametri erano nella norma. Nella **Tab. 15** sono riportati i risultati degli esami ematochimici nel dettaglio.

| **PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0)** | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,48 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 58 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 4,67 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 13,5 g/dl |
| **Trigliceridi** | 115 mg/dl |
| **Colesterolo** | 190 mg/dl |
| **PCR** | 1,4 mg/dl * |
| **Creatinina** | 1,09 mg/dl |
| **VFG** (formula Cockroft-Gault) | 70 ml/min |
| **AST** | 21 |
| **ALT** | 27 |

Tab. 15 parametri ematochimici al tempo 0 del paziente B.G.

**Endoscopia:** viene eseguita RSS al baseline con il seguente referto: *"Esame limitato al sigma prossimale-colon discendente, fino a 40 cm dalla rima anale. Mucosa del retto iperemica, edematosa ed erosa come da subscore di Mayo 2. La mucosa a monte fino a 30 cm dalla rima anale si presenta intensamente iperemica, edematosa, erosa, ulcerata, facilmente sanguinante al contatto con lo strumento e con abbondante mucopus adeso alla superficie, come da subscore di Mayo 3. Nella norma la mucosa a monte"*. Nella **Fig. 9.** è possibile vedere i fotogrammi acquisiti durante l'esame endoscopico del paziente B.G.

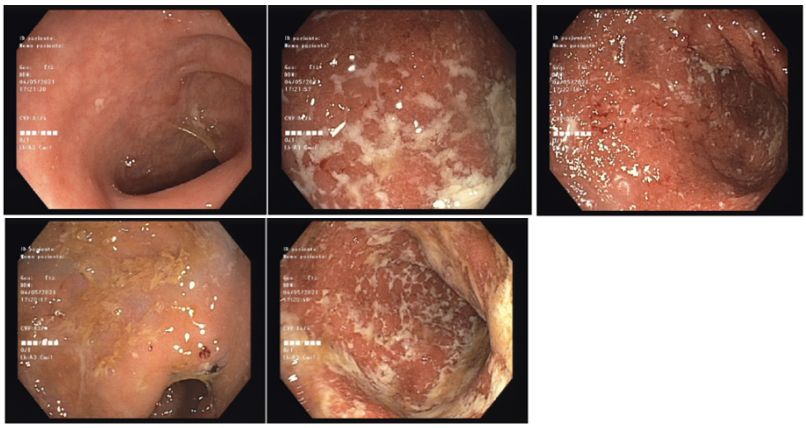

**Fig. 9** fotogrammi acquisiti durante la RSS al tempo 0 del paziente B.G.

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 9 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 16.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU con attività moderata.

| **MAYO SCORE (tempo 0)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 1-2 scariche oltre la norma | 1 |
| **Sanguinamento rettale** | Sangue evidente nelle feci | 3 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia grave con ulcere e sanguinamento | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia moderata | 2 |
| **Punteggio totale** | **Patologia moderata** | **9** |

**Tab. 16.** Mayo score al tempo 0 del paziente B.G.

FOLLOW UP 8 SETTIMANE

Alla fine della fase di induzione il paziente viene rivalutato per verificare il raggiungimento degli endpoint prefissati.

**Visita gastroenterologica**: il paziente riferiva una riduzione della sintomatologia intestinale con 1-2 evacuazioni giornaliere di feci semiformate in assenza di sanguinamento, tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Esami ematochimici**: agli esami ematochimici è possibile notare come la PCR sia rientrata nella norma e non siano presenti alterazioni dei parametri laboratoristici da tenere sotto controllo per possibili variazioni indotte dal farmaco. I singoli parametri possono essere visualizzati nella **Tab. 17**.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 8 settimane) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,56 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 56 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 4,78 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 14,5 g/dl |
| **Trigliceridi** | 110 mg/dl |
| **Colesterolo** | 195 mg/dl |
| **PCR** | 0,32 mg/dl |
| **Creatinina** | 1,05 mg/dl |
| **VFG** (formula Cockroft-Gault) | 73 ml/min |
| **AST** | 23 |
| **ALT** | 28 |

**Tab. 17** parametri laboratoristici del paziente B.G. al follow up di 8 settimane

**Endoscopia**: "*mucosa lievemente edematosa con lieve friabilità a livello del retto distale come da RCU in fase di lieve attività di malattia (Mayo subscore endoscopico 1)"*. Nella **Fig. 10**. è possibile vedere chiaramente i risultati del farmaco sulla mucosa del paziente con guarigione delle ulcere e residuo infiammatorio evidenziabile solo con lieve iperemia.

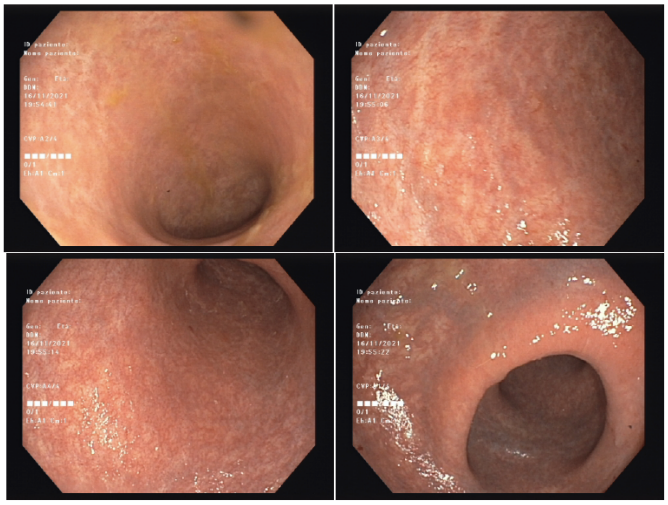

**Fig. 10.** fotogrammi della RSS del paziente B.G. al follow up endoscopico di 8 settimane

Dall'analisi del caso al follow up dell'ottava settimana il Mayo score totale risulta di 1 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 18.**

Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **remissione della malattia** con Mayo score totale inferiore a 2 punti e punteggio del sanguinamento rettale pari a 0
- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico inferiore a 1

- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 8 punti rispetto al valore del tempo 0
- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

Non si sono verificati eventi avversi di nessuna natura.

| **MAYO SCORE (follow up 8 settimane)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | Evacuazione nella norma | 0 |
| **Sanguinamento rettale** | Assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Iperemia | 1 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia in fase di remissione | 0 |
| **Punteggio totale** | Malattia in remissione | 1 |

**Tab. 18.** Mayo score al follow up di 8 settimane del paziente B.G.

Sulla base dei risultati raggiunti si opta per il passaggio al dosaggio di mantenimento (5 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

FOLLOW UP 6 MESI

**Visita gastroenterologica**: il paziente presenta remissione completa della sintomatologia intestinale.

**Esami ematochimici**: si è verificato un aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi, gli altri parametri sono nei limiti della norma come è possibile vedere dalla **Tab. 19**

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up di 6 mesi) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,63 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 40 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 2,07 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 14,6 g/dl |
| **Trigliceridi** | 203 mg/dl |
| **Colesterolo** | 200 mg/dl |
| **PCR** | 0,2 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,91 mg/dl |
| **VFG** (formula Cockroft-Gault) | 87 ml/min |
| **AST** | 29 |
| **ALT** | 35 |

**Tab. 19** parametri laboratoristici del paziente B.G. al follow up di 6 mesi

**Endoscopia**: all'endoscopia il referto riporta *"mucosa del retto e del sigma rosea con alcune cicatrici biancastre, come da colite ulcerosa in fase di remissione endoscopica (subscore di Mayo 0).* È possibile vedere i fotogrammi dell'endoscopia nella **Fig. 11**.

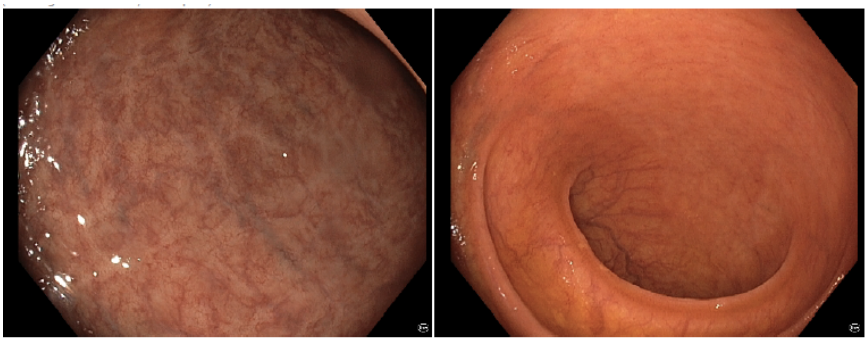

**Fig. 11.** fotogrammi della RSS del paziente B.G. al follow up endoscopico di 6 mesi

Dall'analisi del caso al follow up del sesto mese il Mayo score totale risulta di 0 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 20.**

Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **remissione della malattia** con Mayo score totale inferiore a 2 punti e punteggio del sanguinamento rettale pari a 0
- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico inferiore a 1
- **remissione endoscopica** con Mayo subscore endoscopico di 0
- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 8 punti rispetto al valore del tempo 0

- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

Per quanto riguarda gli eventi avversi si è verificato un lieve aumento dei trigliceridi e del colesterolo totale.

| **MAYO SCORE (follow up 6 mesi)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | Evacuazione nella norma | 0 |
| **Sanguinamento rettale** | Assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Mucosa con esiti di guarigione | 0 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia in fase di remissione | 0 |
| **Punteggio totale** | **Patologia in remissione** | **0** |

**Tab. 20.** Mayo score al follow up di 6 mesi del paziente B.G.

**Caso 2: paziente D.C.**

**D.C.** paziente di sesso femminile di anni 20 con diagnosi endoscopica ed istologica di proctosigmoidite all'età di 10 anni con concomitanti manifestazioni extraintestinali di natura articolare.

La malattia, della durata di 10 anni, è stata trattata nella prima fase della malattia con ASA 1200 mg tre volte al giorno. La malattia aveva un andamento caratterizzato da molteplici ricadute (malattia cronicamente attiva) sempre controllate con terapia convenzionale. Si tenta di intraprendere una terapia con AZA che viene interrotta per intolleranza al farmaco e la malattia diviene **steroido-dipendente**. Nel 2017 si ha nuova riacutizzazione della malattia per cui si decide di intraprendere terapia con IFX che però viene interrotto dopo 6 mesi per reazione anafilattica grave. Successivamente si tenta uno switch con adalimumab che viene interrotto dopo 3 anni per reazione allergica.

Si decide perciò di intraprendere terapia con Tofacitinib a dicembre 2021.

SCREENING PRETRATTAMENTO

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV, che risulta negativa, e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

La paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica** al tempo 0 la paziente presentava 5-6 evacuazioni al giorno con presenza di sangue, tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici** agli esami laboratoristici si rileva anemia moderata, PCR superiore ai limiti della norma. Tutti gli altri parametri sono nei limiti.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,52 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 42 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 2,51 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 9,6 g/dl |
| **Trigliceridi** | 70 mg/dl |
| **Colesterolo** | 84 mg/dl |
| **PCR** | 2 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,56 mg/dl |
| **AST** | 14 mg/dl |
| **ALT** | 10 mg/dl |

**Tab. 21** parametri laboratoristici della paziente D.C. al tempo 0

**Endoscopia** il referto della RSS riporta: *"colon edematoso con iperemia, erosioni ed abbondante muco; quadro di moderata attività di malattia con* ***subscore endoscopico di Mayo 2****"*. Nella Fig. 12 è possibile vedere i dettagli endoscopici.

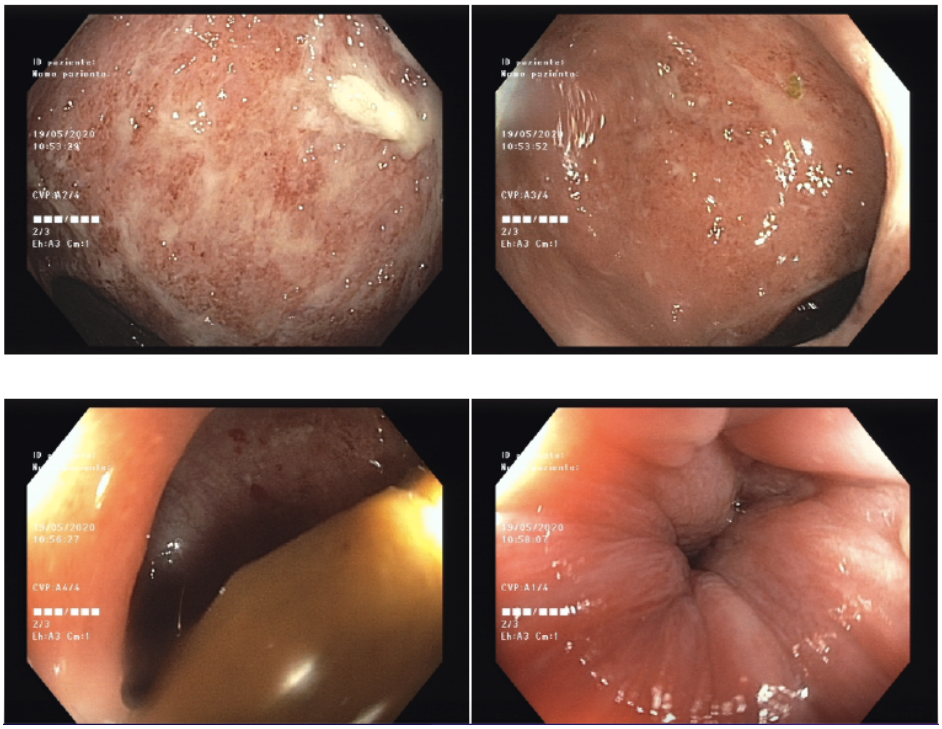

**Fig. 12** fotogrammi dall'endoscopia di D.C. al tempo 0

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 8 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 22.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU con attività moderata.

| MAYO SCORE (tempo 0) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 3-4 oltre la norma | 2 |
| **Sanguinamento rettale** | sangue evidente | 2 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia moderata | 2 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia moderata | 2 |
| **Punteggio totale** | **Patologia moderata** | **8** |

**Tab. 22** Mayo score al tempo 0 della paziente D.C.

FOLLOW UP 8 SETTIMANE

**Visita gastroenterologica**: la paziente presenta un alvo ancora tendenzialmente multiplo (4-5 scariche al giorno) in assenza di sanguinamento, tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici**: alle analisi di laboratorio la paziente presenta una normalizzazione del parametro dell'emoglobina e un rientro entro i valori della norma della PCR.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 8 settimane) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,4 x $10^3$/ ul |
| **Neutrofili %** | 53 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,7 x $10^3$/ ul |
| **Emoglobina** | 13,2 |
| **Trigliceridi** | 76 |
| **Colesterolo** | 90 |
| **PCR** | 0,24 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,4 |
| **AST** | 12 |
| **ALT** | 12 |

**Tab. 23** parametri laboratoristici della paziente D.C. al follow up di 8 settimane

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"mucosa del sigma nella norma, mucosa del retto con lieve iperemia come da subscore endoscopico di Mayo 1"*, come è possibile vedere nel fotogramma acquisito durante l'endoscopia (**Fig. 12**).

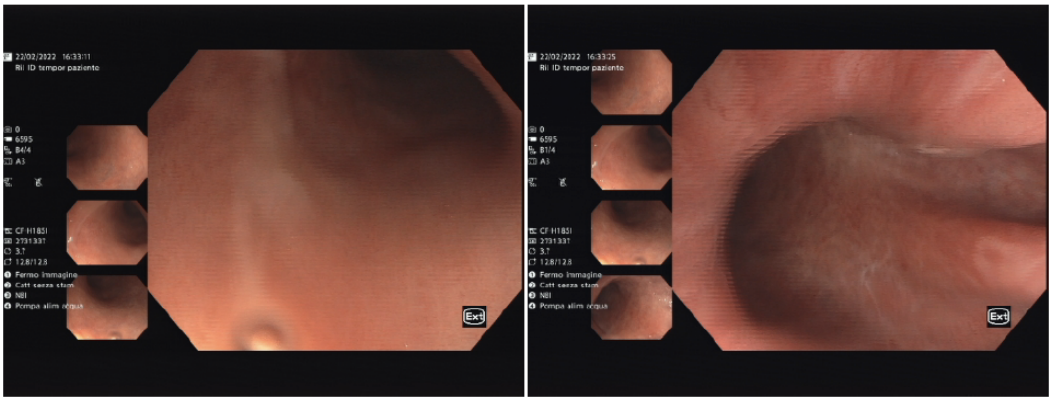

**Fig. 12.** fotogrammi acquisiti dal controllo endoscopico della paziente D.C. al follow up della settimana 8

Dall'analisi del caso al follow up dell'ottava settimana il Mayo score totale risulta di 3 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 24**.

| **MAYO SCORE (follow up 8 settimane)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 1-2 evacuazioni sopra la norma | 1 |
| **Sanguinamento rettale** | assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Lieve iperemia | 1 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia lieve | 1 |
| **Punteggio totale** | **Malattia lieve** | **3** |

**Tab. 24** Mayo score della paziente D.C. alla settimana 8

Alla fine della fase di induzione la paziente viene rivalutata per verificare il raggiungimento degli endpoint prefissati.
Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico di 1
- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 5 punti rispetto al valore del tempo 0
- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

Sulla base dei risultati raggiunti si opta per il passaggio al dosaggio di mantenimento (5 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

FOLLOW UP 6 MESI

**Visita gastroenterologica** la paziente presenta remissione clinica con assenza di sintomatologia intestinale.

**Parametri laboratoristici** agli esami ematochimici tutti i parametri sono nella norma, con persistenza della normalizzazione della PCR e dell'emoglobina.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 6 mesi) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,6 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 53,3 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,8 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 13,7 g/dl |
| **Trigliceridi** | 70 |
| **Colesterolo** | 83 |
| **PCR** | 0,1 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,56 mg/dl |
| **AST** | 12 |
| **ALT** | 16 |

**Tab. 25** parametri ematochimici della paziente D.C. al follow up dei 6 mesi

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"mucosa del retto e del sigma nella norma, senza segni di infiammazione come da remissione endoscopica. Mayo subscore di 0"*. Le immagini dell'endoscopia possono essere visualizzate nella **Fig. 13**.

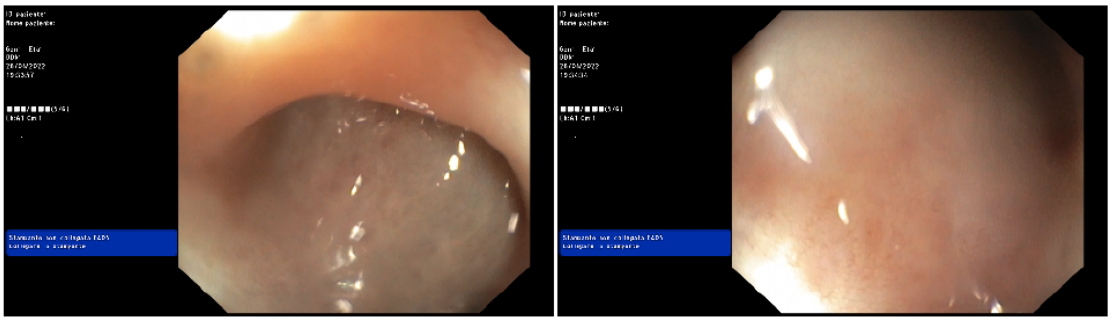

**Fig. 13.** fotogrammi acquisiti dalla RSS della paziente D.C. al follow up endoscopico di 6 mesi.

Dall'analisi del caso al follow up del sesto mese il Mayo score totale risulta di 0 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 26.**

| MAYO SCORE (follow up 6 mesi) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | Nella norma | 0 |
| **Sanguinamento rettale** | Assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Mucosa normale | 0 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia in remissione | 0 |
| **Punteggio totale** | **Malattia in remissione** | **0** |

**Tab. 26** Mayo score della paziente D.C. al follow up del sesto mese

Dall'analisi del caso al follow up del sesto mese il Mayo score totale risulta di 0 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 20.**

Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **remissione della malattia** con Mayo score totale inferiore a 2 punti e punteggio del sanguinamento rettale pari a 0
- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico inferiore a 1
- **remissione endoscopica** con Mayo subscore endoscopico di 0
- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 8 punti rispetto al valore del tempo 0
- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

**Caso 3: paziente C.P.**

**C.P.** paziente di sesso maschile di anni 56 con diagnosi endoscopica ed istologica di pancolite all'età di 52 anni senza manifestazioni extraintestinali.
La malattia, della durata di 4 anni, è stata trattata nella prima fase con ASA. Alle prime gravi riacutizzazioni si inizia la terapia con IFX. Dopo una seconda riacutizzazione con conseguente ospedalizzazione si decide di intraprende trattamento con tofacitinib.

SCREENING PRETRATTAMENTO

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV, che risulta negativa, e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

Il paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica** al tempo 0 la paziente presentava 7-8 evacuazioni al giorno con presenza di sangue, tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici** agli esami laboratoristici si rileva anemia moderata, PCR superiore ai limiti della norma. Tutti gli altri parametri sono nei limiti (**Tab. 27**).

| PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 5,5 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 55 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,4 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 10,5 g/dl |
| **Trigliceridi** | 120 mg/dl |
| **Colesterolo** | 178 mg/dl |
| **PCR** | 2,6 mg/dl |
| **Creatinina** | 1,34 mg/dl |
| **VFG (formula Cockroft-Gault)** | 65 ml/min |
| **AST** | 23 mg/dl |
| **ALT** | 27 mg/dl |

**Tab. 27** parametri laboratoristici della paziente C.P. al tempo 0

**Endoscopia** il referto della colonscopia riporta: *"esame condotto fino a 30 cm dalla rima anale, mucosa edematosa, erosa ed ulcerata. Quadro di RCU attiva con Mayo subscore di 3"* come visibile nella **Fig. 14**.

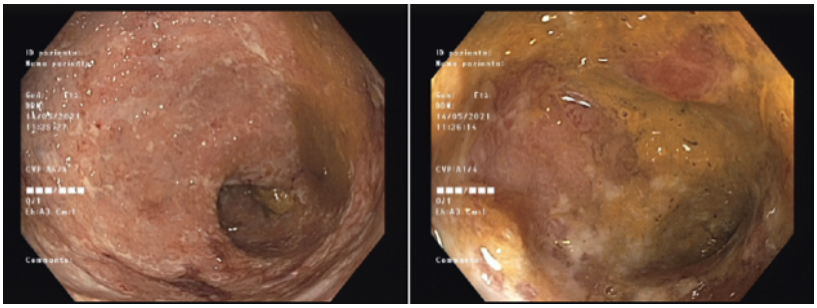

**Fig. 14.** fotogrammi acquisiti dalla RSS del paziente C.P.

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 11 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 22.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU in fase di attività severa.

| MAYO SCORE (tempo 0) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | >5 oltre la norma | 3 |
| **Sanguinamento rettale** | sangue evidente | 2 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia grave | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia severa | 3 |
| **Punteggio totale** | **Attività grave** | **11** |

**Tab. 28** Mayo score al tempo 0 della paziente C.P.

Il paziente rientra nei parametri per la somministrazione del tofacitinib che viene iniziato con lo schema di induzione (10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

4 SETTIMANE

Dopo 4 settimane la condizioni cliniche del paziente peggiorano pertanto si rende necessario ricovero ospedaliero.

**Visita gastroenterologica**: il paziente presenta 10-12 scariche ematiche al giorno, tenesmo, urgenza evacuativa e febbricola.

**Parametri laboratoristici**: alle analisi di laboratorio il paziente presentava un notevole aumento della PCR e una diminuzione dell'emoglobina dovute entrambe al peggioramento delle condizioni cliniche.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 4 settimane) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,15 x $10^3$/ ul |
| **Neutrofili %** | 65,9 % |
| **Conta assoluta neutrofili** | 6,63 x $10^3$/ ul |
| **Emoglobina** | 10,7 g/dl |
| **Trigliceridi** | dato non disponibile |
| **Colesterolo** | dato non disponibile |
| **PCR** | 3,01 mg/dl |
| **Creatinina** | 1,34 mg/dl |
| **AST** | 23 mg/dl |
| **ALT** | 27 mg/dl |

**Tab. 29** parametri laboratoristici della paziente C.P. al follow up di 4 settimane

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"esame condotto fino a 30 cm dalla rima anale, mucosa edematosa, erosa ed ulcerata con muco-pus adeso. Quadro di RCU attiva come da Mayo subscore di 3"*, come è possibile vedere nel fotogramma acquisito durante l'endoscopia (**Fig. 15**).

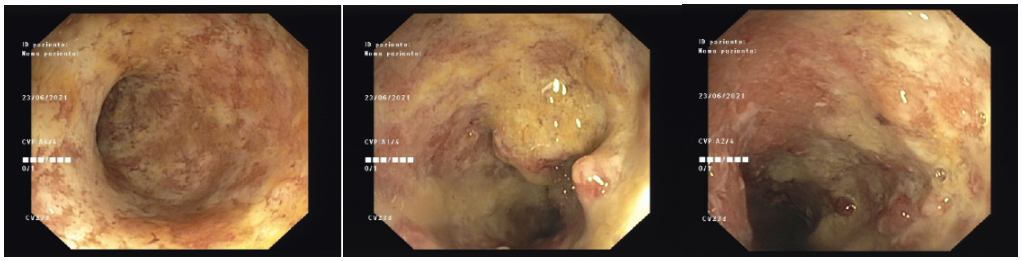

**Fig. 15.** fotogrammi acquisiti dal controllo endoscopico della paziente C.P. al follow up della settimana 4

Il Mayo score totale risulta di aumentato con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 24**.

| **MAYO SCORE (follow up 4 settimane)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 1-2 evacuazioni sopra la norma | 3 |
| **Sanguinamento rettale** | sanguinamento importante | 3 |
| **Valutazione endoscopica** | ulcerazioni e muco pus adeso | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Attività grave | 3 |
| **Punteggio totale** | **Attività grave** | **12** |

**Tab. 30** Mayo score della paziente D.C. alla settimana 4

Il paziente non ha risposto alla fase di induzione e visto il netto peggioramento delle condizioni cliniche si pone indicazione per l'intervento di proctocolectomia totale.

**Caso 4: paziente M.Y.**

**M.Y.** paziente di sesso maschile di anni 46 con diagnosi endoscopica ed istologica con estensione a retto e sigma all'età di 42 anni senza manifestazioni extraintestinali.
La malattia, della durata di 4 anni non risponde a terapia tradizionale, risultano inefficaci anche IFX e VDZ. A giugno 2022 il paziente, in trattamento con IFX sviluppa una nuova riacutizzazione, nonostante la somministrazione del biologico fosse stata ottimizzata a 4 settimane. Per tale ragione si decide di interrompere il trattamento con IFX con *switch* terapeutico a tofacitinib.

SCREENING PRETRATTAMENTO

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV, che risulta negativa, e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

Il paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica** al tempo 0 il paziente presentava 10-12 evacuazioni con tenesmo ed urgenza evacuativa al giorno, ma in assenza di sanguinamento. La malattia è molto invalidante, tanto che il paziente riferisce di aver dovuto cambiare attività lavorativa a causa dei sintomi.

**Parametri laboratoristici** agli esami laboratoristici si rileva anemia moderata, PCR superiore ai limiti della norma. Tutti gli altri parametri sono nei limiti (**Tab. 31**)

| PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 6,69 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 29 % |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,06 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 11 g/dl |
| **Trigliceridi** | 103 mg/dl |
| **Colesterolo** | 156 mg/dl |
| **PCR** | 1,12 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,94 mg/dl |
| **VFG (formula Cockroft-Gault)** | 87 ml/min |
| **AST** | 11 mg/dl |
| **ALT** | 15 mg/dl |

**Tab. 31.** parametri laboratoristici della paziente M.Y. al tempo 0

**Endoscopia** il referto della colonscopia riporta: *"mucosa del retto e del sigma distale intensamente iperemica, ulcerata e facilmente sanguinante al contatto con lo strumento, con tubulizzazione e substenosi del lume come da RCU attiva con Mayo subscore di 3"* Come visibile nella **Fig. 16**.

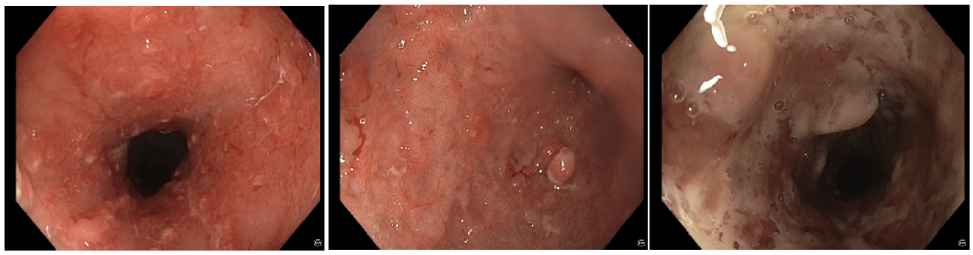

**Fig. 16.** fotogrammi acquisiti dalla RSS del paziente M.Y. al tempo 0.

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 9 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 32.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU in fase di attività moderata.

| MAYO SCORE (tempo 0) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | >5 oltre la norma | 3 |
| **Sanguinamento rettale** | assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia grave | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia severa | 3 |
| **Punteggio totale** | **Attività grave** | **9** |

**Tab. 32** Mayo score al tempo 0 della paziente M.Y.

Il paziente rientra nei parametri per la somministrazione del tofacitinib che viene iniziato con lo schema di induzione (10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

FOLLOW UP 8 SETTIMANE

**Visita gastroenterologica**: al follow up di 8 settimane il paziente presenta un netto miglioramento della sintomatologia intestinale, nonostante interruzione di una settimana della terapia per infezione da SARS-COV2. Le evacuazioni giornaliere si sono ridotte a 2-3 in assenza di sangue.

**Parametri laboratoristici**: alle analisi di laboratorio si evidenzia un aumento dei livelli di emoglobina, anche se ancora al di sotto della soglia di normalità, e una riduzione della PCR rispetto al tempo 0. I parametri specifici sono visualizzabili nella **Tab. 33**.

| **PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 8 settimane)** | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 5,52 x $10^3$/ ul |
| **Neutrofili %** | 32 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,08 x $10^3$/ ul |
| **Emoglobina** | 12,9 g/dl |
| **Trigliceridi** | 100 mg/dl |
| **Colesterolo** | 172 mg/dl |
| **PCR** | 0,45 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,94 mg/dl |
| **AST** | 11 mg/dl |
| **ALT** | 15 mg/dl |

**Tab. 33** parametri laboratoristici della paziente M.Y. al follow up di 8 settimane

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"esame condotto fino a 35 cm dalla rima anale. La mucosa presenta segni di iniziale cicatrizzazione alternata a ulcere. Quadro endoscopico riconducibile a un Mayo subscore di 2-3"* come è possibile vedere nel fotogramma acquisito durante l'endoscopia (**Fig. 17**)

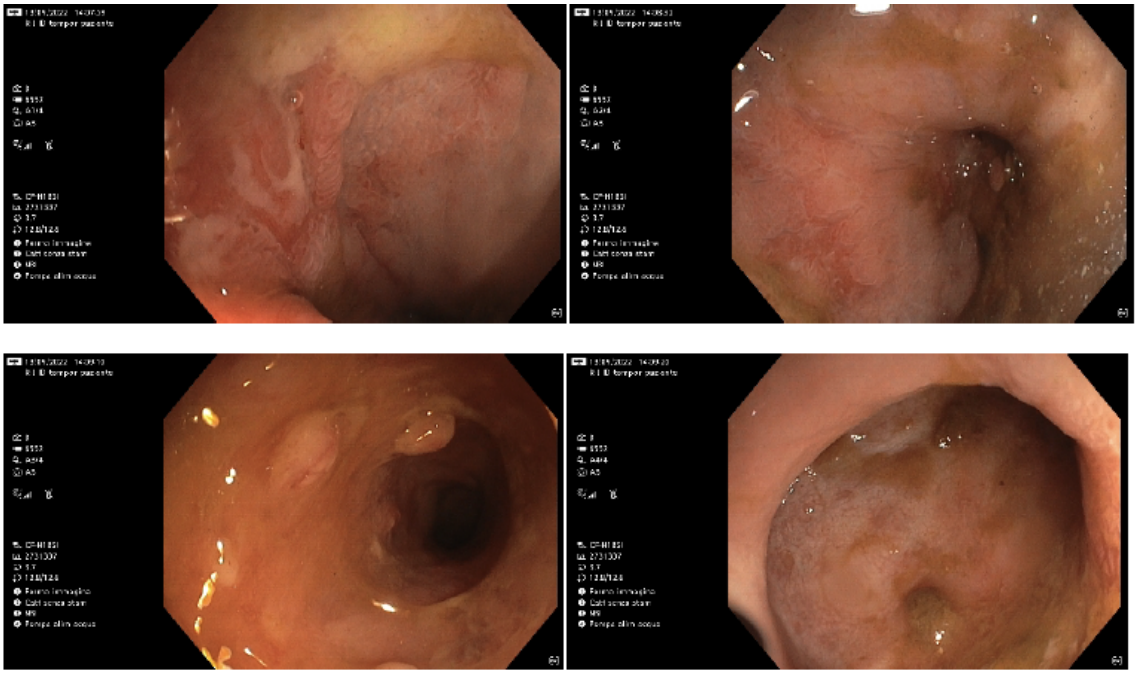

**Fig. 17.** fotogrammi dal controllo endoscopico della paziente M.Y. al follow up della settimana 8

Il Mayo score totale risulta di diminuito con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 34**.

| **MAYO SCORE (follow up 8 settimane)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 1-2 evacuazioni sopra la norma | 1 |
| **Sanguinamento rettale** | sanguinamento importante | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Attività moderata-grave | 2-3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Attività lieve | 1 |
| **Punteggio totale** | **Attività grave** | **4** |

**Tab. 34** Mayo score della paziente M.Y. alla settimana 8

Alla fine della fase di induzione la paziente viene rivalutato per verificare il raggiungimento degli endpoint prefissati.

Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 4 punti rispetto al punteggio al basale
- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

Sulla base del miglioramento clinico riferito dal paziente, ma della ancora parziale risposta della mucosa si opta per un tentativo di prolungamento della fase di induzione a 16 settimane.

**Caso 5: paziente M.B.**

**M.B.** paziente di sesso maschile di anni 39 anni con diagnosi endoscopica ed istologica di RCU localizzata al colon sinistro all'età di 36 anni con concomitanti manifestazioni extraintestinali di natura articolare.

La malattia, della durata di 3 anni, non risponde a terapia convenzionale (AZA e corticosteroidi) con sintomatologia che riprende alla sospensione della terapia steroidea (steroido-dipendenza).

Nel marzo 2022 si decide di intraprendere terapia con tofacitinib.

SCREENING PRETRATTAMENTO

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV che risulta negativa e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

La paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica** al tempo 0 il paziente presentava 8-10 evacuazioni al giorno con presenza di sangue, tenesmo ed urgenza evacuativa, tale da rendere impossibili le normali attività quotidiane.

**Parametri laboratoristici** agli esami laboratoristici si rileva anemia moderata, PCR superiore ai limiti della norma. Tutti gli altri parametri sono nei limiti (**Tab. 35**).

| PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 3,4 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 38 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,1 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 10,3 g/dl |
| **Trigliceridi** | 85 mg/dl |
| **Colesterolo** | 122 mg/dl |
| **PCR** | 2,5 mg/dl |
| **Creatinina** | 1,05 mg/dl |
| **VFG** | 110 ml/min |
| **AST** | 14 mg/dl |
| **ALT** | 10 mg/dl |

**Tab. 35** parametri laboratoristici della paziente M.B. al tempo 0

**Endoscopia** il referto della RSS riporta: *"mucosa del retto fino a 20 cm dal margine anale intensamente edematosa ed iperemica con erosioni diffuse come da proctosigmoidite ulcerosa in fase di attività moderata (Mayo subscore di 2)"*. Le immagini sono visibili nella **Fig. 18**

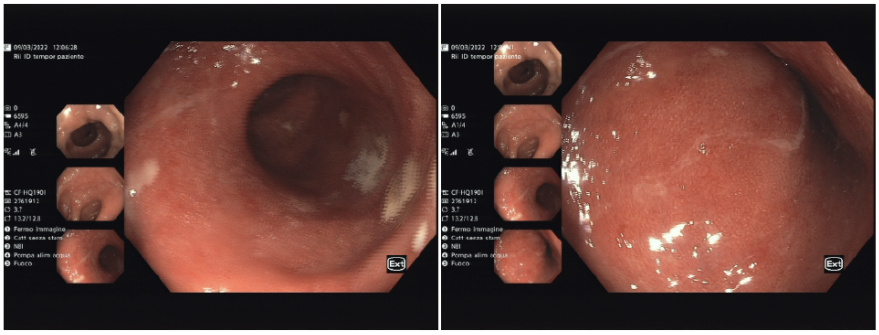

**Fig. 18.** fotogrammi dalla RSS della paziente M.B. al tempo 0

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 9 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 36.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU con attività moderata.

| MAYO SCORE (tempo 0) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 5-6 oltre la norma | 3 |
| **Sanguinamento rettale** | sanguinamento nella maggior parte dei casi | 2 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia moderata | 2 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia moderata | 2 |
| **Punteggio totale** | **Fase di attività moderata** | **9** |

**Tab. 36** Mayo score al tempo 0 della paziente M.B.

FOLLOW UP 8 SETTIMANE

**Visita gastroenterologica**: il paziente presenta ancora 8-9 scariche al giorno con presenza saltuaria di sangue, tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici**: alle analisi di laboratorio la paziente presenta ancora PCR elevata ed anemia lieve (**Tab. 37**).

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 8 settimane) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 3,1 x $10^3$/ ul |
| **Neutrofili %** | 48 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 2.3 x $10^3$/ ul |
| **Emoglobina** | 11,5 g/dl |
| **Trigliceridi** | 123 mg/dl |
| **Colesterolo** | 130 mg/dl |
| **PCR** | 1,8 mg/dl |
| **Creatinina** | 1,05 mg/dl |
| **AST** | 14 mg/dl |
| **ALT** | 17 mg/dl |

**Tab. 37** parametri laboratoristici della paziente M.B. al follow up di 8 settimane

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"la mucosa esaminata appare iperemica, edematosa e ulcerata come da Mayo subscore di 3"*, quindi è stato rilevato un peggioramento del quadro endoscopico, come è possibile vedere nel fotogramma acquisito durante l'endoscopia. (**Fig. 19**)

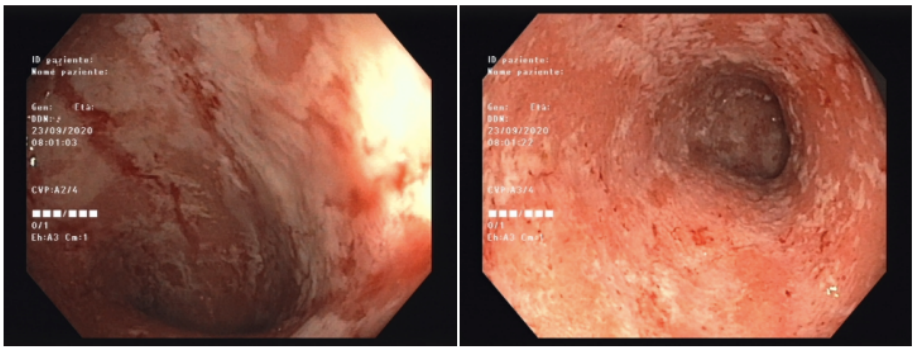

**Fig. 19.** fotogrammi acquisiti alla RSS della paziente M.B. al follow up della settimana 8

Dall'analisi del caso al follow up dell'ottava settimana il Mayo score totale risulta di 3 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 38**.

| **MAYO SCORE (follow up 8 settimane)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 1-2 | 3 |
| **Sanguinamento rettale** | presenza nella maggior parte dei casi | 2 |
| **Valutazione endoscopica** | ulcerazioni e muco-pus adeso | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia moderata | 3 |
| **Punteggio totale** | **Fase di attività severa** | **11** |

**Tab. 38** Mayo score della paziente M.B. alla settimana 8

Alla fine della fase di induzione la paziente viene rivalutato per verificare il raggiungimento degli endpoint prefissati. Nessuno degli endpoint è stato raggiunto. Per tale ragione il paziente interrompe il trattamento con tofacitinib e passa al trattamento con IFX.

**Caso 6: paziente S.P.**

**M.B.** paziente di sesso femminile di anni 42 anni con diagnosi endoscopica ed istologica di RCU localizzata al colon sinistro all'età di 30 anni con concomitanti manifestazioni extraintestinali di natura articolare.

La malattia, della durata di 12 anni, è caratterizzata da un andamento con numerose riacutizzazioni e non risponde a terapia convenzionale (AZA e corticosteroidi) con sintomatologia che riprende alla sospensione della terapia steroidea (steroido-dipendenza). Nel 2017 si intraprende terapia con IFX con remissione clinica ed endoscopica; tuttavia, nel 2020 deve essere interrotta per infezione delle vie respiratorie, bronchite e dispnea, come da sospetto COVID (tampone non eseguito). Non esistono controindicazioni a ricominciare terapia con IFX, ma alla luce della prolungata sospensione del farmaco e del conseguente rischio di sviluppo di reazioni allergiche il farmaco viene sospeso anche per la modesta attività endoscopica della malattia con intenzione di iniziare terapia con VDZ.

Nel giugno 2020 la paziente sviluppa una nuova riacutizzazione caratterizzata da sintomatologia intestinale ed esacerbazione della manifestazione articolare e a settembre 2020 si inizia terapia con VDZ.

La sintomatologia intestinale prosegue nonostante la terapia con VDZ. Ad aprile 2021 la paziente riporta alvo multiplo, 5-6 scariche con sangue e tenesmo, si ha inoltre un rialzo della PCR. Si esegue un'endoscopia che dimostra un quadro di malattia con attività severa, per tale ragione si decide di intraprendente terapia con tofacitinib.

<u>SCREENING PRETRATTAMENTO</u>

Prima della somministrazione del farmaco vengono eseguiti esami per rilevare infezioni attive o latenti che risultano negativi (secondo il protocollo riportato nel paragrafo materiali e metodi), viene attuata anamnesi per escludere il rischio di sviluppare infezioni durante il trattamento o episodi di TEV, che risulta negativa, e per escludere presenza attuale o passata di neoplasie maligne.

Vengono eseguiti test laboratoristici per verificare la possibilità di intraprendere il trattamento in base ad emoglobina, linfociti, neutrofili, ALT e AST. Tutti i parametri permettono di includere il paziente nello studio.

La paziente rientra nei criteri per iniziare la terapia, perciò viene avviato il trattamento con schema di induzione (tofacitinib 10 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

TEMPO 0

**Visita gastroenterologica** al tempo 0 il paziente presentava 6-7 evacuazioni al giorno con presenza di sangue e tenesmo.

**Parametri laboratoristici** agli esami laboratoristici si rileva anemia moderata, PCR superiore ai limiti della norma. Tutti gli altri parametri sono nei limiti. (**Tab. 39)**

| PARAMETRI LABORATORISTICI (tempo 0) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,9 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 40 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,5 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 10,4 g/dl |
| **Trigliceridi** | 95 mg/dl |
| **Colesterolo** | 130 mg/dl |
| **PCR** | 3,5 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,9 mg/dl |
| **VFG** | 95 ml/min |
| **AST** | 15 mg/dl |
| **ALT** | 18 mg/dl |

**Tab. 39** parametri laboratoristici della paziente S.P. al tempo 0

**Endoscopia** il referto della RSS riporta: *"mucosa del retto-sigma distale fino a 15 cm intensamente iperemica, edematosa, con perdita della trama vascolare, estesamente ulcerata e facilmente sanguinante come da proctosigmoidite in fase di attività severa (Mayo subscore 3). La mucosa a monte fino a 40 cm dalla rima anale è iperemica ed edematosa come da malattia in fase di attività lieve (Mayo subscore 1)."*. Le immagini sono visibili nella **Fig. 19**.

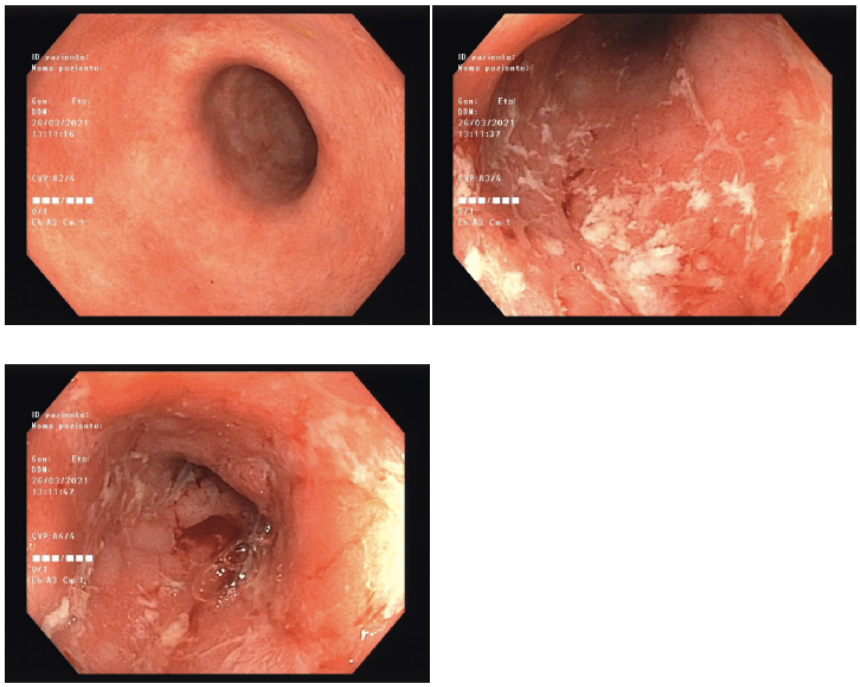

**Fig. 19** fotogrammi dall'endoscopia al tempo 0 della paziente S.P.

Dall'analisi del caso al tempo 0 il Mayo score totale risulta di 9 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 40.** Per tale ragione la malattia viene valutata al tempo 0 come RCU con attività moderata.

| **MAYO SCORE (tempo 0)** | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 3-4 oltre la norma | 2 |
| **Sanguinamento rettale** | sanguinamento nella maggior parte dei casi | 2 |
| **Valutazione endoscopica** | Patologia in fase di attività severa | 3 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Patologia moderata | 2 |
| **Punteggio totale** | **Patologia moderata** | **9** |

**Tab. 40** Mayo score al tempo 0 della paziente S.P.

FOLLOW UP 8 SETTIMANE

**Visita gastroenterologica**: la paziente presenta 4-5 scariche al giorno con presenza occasionale di sangue, senza tenesmo ed urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici**: alle analisi di laboratorio la paziente presenta ancora PCR lievemente elevata come è possibile vedere dalla **Tab. 41**.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 8 settimane) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 2,1x $10^3$/ ul |
| **Neutrofili %** | 56 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 4,6 x $10^3$/ ul |
| **Emoglobina** | 13 g/dl |
| **Trigliceridi** | 97 mg/dl |
| **Colesterolo** | 169 mg/dl |
| **PCR** | 1,5 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,87 mg/dl |
| **AST** | 15 |
| **ALT** | 21 |

**Tab. 41** parametri laboratoristici della paziente S.P. al follow up di 8 settimane

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"ampolla rettale iperemica e con alcune erosioni isolate (Mayo subscore 1). La mucosa sovrastante appare edematosa con erosioni isolate (Mayo subscore di 1)"*. Si è verificato quindi un miglioramento nel quadro endoscopico, come è possibile anche vedere nel fotogramma acquisito durante l'endoscopia.

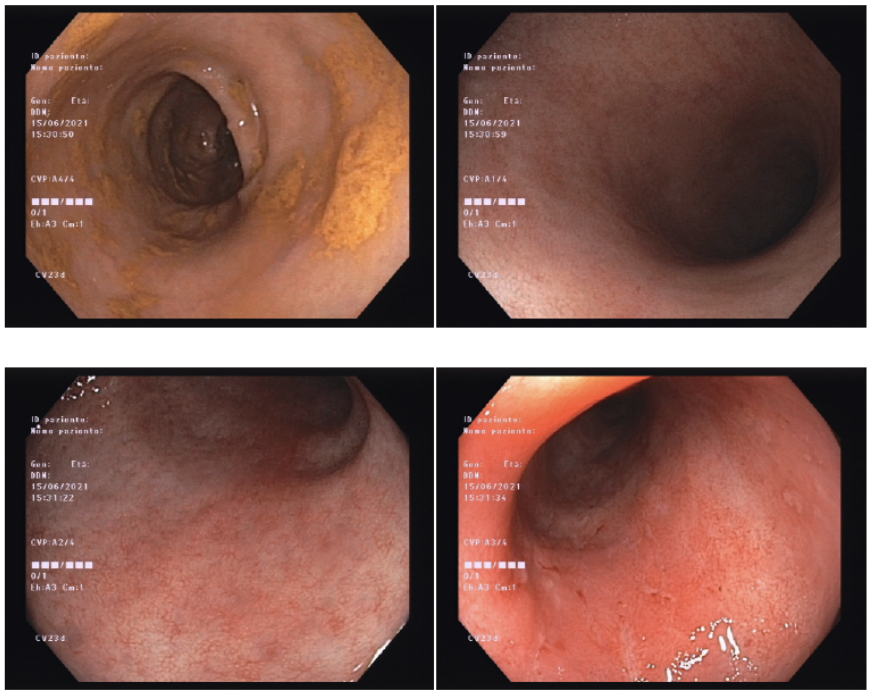

**Fig. 20.** fotogrammi acquisiti dal controllo endoscopico della paziente S.P. al follow up della settimana 8

Dall'analisi del caso al follow up dell'ottava settimana il Mayo score totale risulta di 4 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 42**.

| MAYO SCORE (follow up 8 settimane) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 2-3 evacuazioni sopra la norma | 1 |
| **Sanguinamento rettale** | presenza occasionale di sangue | 1 |
| **Valutazione endoscopica** | Lieve iperemia | 1 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia in fase di attività lieve | 1 |
| **Punteggio totale** | **Malattia lieve** | **4** |

**Tab. 42** Mayo score della paziente S.P. alla settimana 8

Alla fine della fase di induzione la paziente viene rivalutata per verificare il raggiungimento degli endpoint prefissati. Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico di 1
- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 5 punti rispetto al valore del tempo 0.

Sulla base dei risultati raggiunti si opta per il passaggio al dosaggio di mantenimento (5 mg compresse rivestite 2 volte al giorno).

FOLLOW UP 6 MESI

**Visita gastroenterologica** la paziente presenta 4-5 scariche al giorno in assenza di sangue, tenesmo e urgenza evacuativa.

**Parametri laboratoristici** agli esami ematochimici tutti i parametri sono nella norma, con normalizzazione della PCR e dell'emoglobina (**Tab. 43**). Si rileva tuttavia una riduzione della conta assoluta dei linfociti, anche se non al di sotto del limite per interrompere la terapia.

| PARAMETRI LABORATORISTICI (follow up 6 mesi) | |
|---|---|
| **Conta assoluta linfociti** | 1,1 x $10^3$/ul |
| **Neutrofili %** | 68 |
| **Conta assoluta neutrofili** | 3,8 x $10^3$/ul |
| **Emoglobina** | 12,5 g/dl |
| **Trigliceridi** | 88 mg/dl |
| **Colesterolo** | 160 mg/dl |
| **PCR** | 0,83 mg/dl |
| **Creatinina** | 0,78 mg/dl |
| **AST** | 16 mg/dl |
| **ALT** | 18 mg/dl |

**Tab. 43** parametri ematochimici della paziente S.P. al follow up dei 6 mesi

**Endoscopia**: il referto della RSS riporta *"la mucosa del retto fino a 8 cm dal margine anale appare edematosa ed iperemica, con fini erosioni. Attenuazione del pattern vascolare (Mayo subscore di 1). La mucosa a monte appare lievemente iperemica con esiti cicatriziali"*. I fotogrammi acquisiti possono essere visualizzati nella **Fig. 21**.

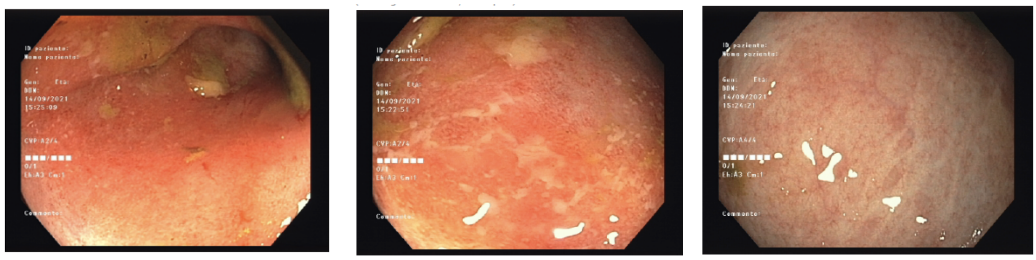

**Fig. 21.** fotogrammi acquisiti dalla RSS della paziente S.P. al follow up endoscopico di 6 mesi.

Dall'analisi del caso al follow up del sesto mese il Mayo score totale risulta di 0 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 44.**

| MAYO SCORE (follow up 6 mesi) | | |
|---|---|---|
| **PARAMETRO** | **VALUTAZIONE** | **PUNTEGGIO** |
| **Frequenza di evacuazione** | 2-3 sopra la norma | 1 |
| **Sanguinamento rettale** | Assente | 0 |
| **Valutazione endoscopica** | Mucosa iperemica | 1 |
| **Giudizio complessivo del medico** | Malattia in remissione | 0 |
| **Punteggio totale** | **Malattia in remissione** | **2** |

**Tab. 44** Mayo score della paziente S.P. al follow up del sesto mese

Dall'analisi del caso al follow up del sesto mese il Mayo score totale risulta di 0 con i punteggi per i singoli parametri riportati nella **Tab. 20.**

Gli endpoint raggiunti alla settimana 8 sono:

- **remissione della malattia** con Mayo score totale inferiore a 2 punti e punteggio del sanguinamento rettale pari a 0
- **guarigione della mucosa** con Mayo subscore endoscopico inferiore a 1
- **risposta clinica** con riduzione del Mayo di 7 punti rispetto al valore del tempo 0
- **riduzione della PCR** rispetto al valore basale.

8 MESI

A dicembre 2021 dopo 8 mesi di trattamento la paziente viene nuovamente ricoverata per riacutizzazione con 10 scariche di diarrea ematica al giorno, tenesmo ed urgenza evacuativa. Viene eseguita una colonscopia che mostra: "*mucosa del retto e sigma medio-distale, fino a 45 cm dalla rima anale, intensamente iperemica, estesamente ulcerata e facilmente sanguinante al contatto con lo strumento, con lume tubolarizzato (Mayo subscore di 3). La mucosa a monte appare lievemente iperemica per circa 10 cm (verosimilmente fino al sigma prossimale). Normale la mucosa a monte".* La paziente presenta inoltre lieve anemia e rialzo della PCR 11,5 mg/dl. La paziente sospende il trattamento con tofacitinib per inefficacia e inizia terapia steroidea.

Si decide così, vista la durata della malattia, il quadro di riacutizzazioni frequenti e la mancata risposta alle terapie disponibili, per intervento di proctocolectomia totale.

# ANALISI SINTETICA DEGLI ENDPOINTS

TEMPO 0

Al tempo 0 il **Mayo score totale** medio dei pazienti risultava essere di 9,17 (range 8-11), il Mayo subscore clinico medio era di 6,33 (range 6-8) e il Mayo subscore endoscopico medio era di 2,83 (range 2-3). I valori dei singoli pazienti sono riassunti nella **Tab. 45**.

| Mayo Score al tempo 0 | | | |
|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Mayo subscore clinico** | **Mayo subscore endoscopico** | **Mayo score totale** |
| **B.G.** | 6 | 3 | 9 |
| **D.C.** | 6 | 2 | 9 |
| **C.P** | 8 | 3 | 11 |
| **M.B.** | 6 | 3 | 9 |
| **M.Y.** | 6 | 3 | 9 |
| **P.S.** | 6 | 3 | 9 |

**Tab. 45** sintesi dei punteggi di Mayo dei pazienti in studio

I valori laboratoristici in studio si presentavano nella norma nella maggioranza dei pazienti ad eccezione di emoglobina e PCR. Nel dettaglio i parametri dei pazienti sono sintetizzati nelle **Tab. 46** e **47**.

| Parametri laboratoristici – tempo 0 (1) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Linfociti valore assoluto** | **Neutrofili %** | **Neutrofili valore assoluto** | **Emoglobina (g/dl)** |
| **B.G.** | 2,48 x $10^3$ /ul | 58 | 4,67 x $10^3$/ul | 13,5 |
| **D.C.** | 2,52 x $10^3$/ul | 42 | 2,51 x $10^3$/ul | 9,6 |
| **C.P** | 5,5 x $10^3$/ul | 55 | 3,4 x $10^3$/ ul | 10,5 |
| **M.B.** | 3,4 x $10^3$/ul | 38 | 3,1 x $10^3$/ul | 10,3 |
| **M.Y** | 6,69 x $10^3$/ul | 29 | 3,06 x $10^3$/ul | 11 |
| **P.S.** | 2,9 x $10^3$/ul | 40 | 3,5 x $10^3$/ul | 10,4 |

**Tab. 46** parametri laboratoristici al tempo 0

| Parametri laboratoristici – tempo 0 (2) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | Trigliceridi | Colesterolo totale (mg/dl) | PCR (mg/dl) | Creatinina (mg/dl) | VFG (ml/min) | AST (mg/dl) | ALT (mg/dl) |
| **B.G.** | 115 | 190 | 1,4 | 1,09 | 70 | 21 | 27 |
| **D.C.** | 70 | 84 | 2 | 0,56 | 141 | 14 | 10 |
| **C.P.** | 120 | 178 | 2,6 | 1,34 | 65 | 23 | 27 |
| **M.B.** | 112 | 122 | 2,5 | 1,05 | 110 | 14 | 10 |
| **M.Y.** | 103 | 156 | 1,12 | 0,94 | 87 | 11 | 15 |
| **S.P.** | 95 | 130 | 3,5 | 0,91 | 95 | 15 | 18 |

**Tab. 47** parametri laboratoristici al tempo 0

La **PCR** si presentava aumentata rispetto alla norma in tutti i pazienti in assenza di infezioni e infiammazioni concomitanti documentabili. Si può presumere, quindi, che l'innalzamento sia dovuto all'attività della malattia. Il valore medio della PCR era 2,16 mg/dl (range 1,12-3,5 mg/dl).

La concentrazione di **emoglobina sierica** si presentata ridotta rispetto alla norma in 5 pazienti su 6 con una media di 10,88 g/dl (range 10,3-13,5 g/dl).

I valori delle **transaminasi sieriche** non erano al di sopra della norma in nessun paziente. La concentrazione sierica media delle **AST** era 16,33 mg/dl (range 11-23 mg/dl), mentre la concentrazione sierica media delle **ALT** era di 17,83 mg/dl (range 10-27 mg/dl).
La **creatinina sierica** e i valori di **VFG** erano nella norma con nessun paziente che presentasse necessità di una riduzione della dose.
Nessun paziente al basale presentava valori di **colesterolo totale** e **trigliceridi** al di sopra della norma.

Per quanto riguarda i valori di **linfociti** e **neutrofili** questi si presentavano nella norma al basale in tutti i pazienti, ad eccezione di due casi di linfocitosi prima dell'inizio del trattamento.

FOLLOW UP AD 8 SETTIMANE

A 8 settimane un paziente usciva dallo studio per peggioramento dell'attività della malattia (alla settimana 4) che lo conduceva all'intervento di proctocolectomia totale.
Di seguito saranno analizzati gli altri pazienti ponendo l'attenzione sugli endpoint raggiunti grazie al trattamento e all'analisi della variazione del punteggio di Mayo e dei parametri laboratoristici. Nei calcoli delle medie dei vari parametri in esame sono stati esclusi i dati del paziente uscito dallo studio.

Mayo score

Il **Mayo score totale** al follow up di 8 settimane è diminuito in 4 pazienti su 5 con una media di 4 (range 2-11) contro una media di 9 (range 9-9) al tempo 0. Più nel dettaglio si è avuta una riduzione significativa nel **Mayo subscore clinico** con una media, al follow

up dell'ottava settimana, di 3,2 (range 1-8) contro il Mayo subscore clinico medio del tempo 0 di 6. Il **Mayo subscore endoscopico** medio è diminuito invece in misura minore passando da 2,8 al tempo 0 a 1,8 (range 1-3). I punteggi nel dettaglio sono visibili nella **Tab. 48**.

| Mayo score al follow up 8 settimane | | | |
|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Mayo subscore clinico** | **Mayo subscore endoscopico** | **Mayo score totale** |
| **B.G.** | 1 | 1 | 2 |
| **D.C.** | 2 | 1 | 3 |
| **C.P.** | intervento di proctocolectomia totale | | |
| **M.B.** | 8 | 3 | 11 |
| **M.Y.** | 2 | 3 | 4 |
| **S.P.** | 3 | 1 | 4 |

**Tab. 48** Mayo score al follow up delle 8 settimane

Endpoint primario: pazienti in remissione

La remissione viene definita come un punteggio di Mayo totale di 2 punti o inferiore senza alcun item superiore a 1 e un subscore nell'item del sanguinamento rettale di 0.

La remissione al follow up di 8 settimane è stata raggiunta in 1 paziente su 6, quindi nel 16,6% dei casi.

Endpoint secondari: guarigione della mucosa

La guarigione della mucosa è definita come un Mayo subscore endoscopico tra 0 e 1. La guarigione della mucosa al follow up di 8 settimane è stata raggiunta da 3 pazienti su 6, quindi nel 50% dei casi.

Endpoint secondari: risposta clinica

La risposta clinica è definita come una riduzione di almeno 3 punti nello score di Mayo dal punteggio basale e una riduzione del sanguinamento rettale di almeno 1 punto.
La risposta clinica è stata raggiunta, al follow up di 8 settimane, da 4 pazienti su 6, quindi nel 66,6% dei casi.

Endpoint secondari: remissione endoscopica

La remissione endoscopica è definita da un subscore endoscopico pari a 0. La remissione endoscopica, al follow up di 8 settimane, non è stata raggiunta da nessun paziente.

Biomarker endpoint

Per quanto riguarda l'endpoint dei biomarker sono stati presi in considerazione nello studio la riduzione della PCR sierica rispetto al valore basale e la variazione del valore dell'emoglobina.

La riduzione della PCR sierica al follow up di 8 settimane si è avuta in 5 pazienti su 6, tuttavia in 2 dei 5 casi la PCR, nonostante sia diminuita, non è tornata nei limiti della norma, ma risulta comunque più elevata. La concentrazione media sierica della PCR è di 0,86 mg/dl (range 0,24-1,8 mg/dl). La riduzione media rispetto al valore basale è stata di 1,24 mg/dl (range 0,67-2 mg/dl).

L'emoglobina al tempo 0 era al di sotto del valore della norma in 5 pazienti su 6 con una concentrazione media di 10,88 g/dl. Al follow up di 8 settimane la concentrazione media di emoglobina era di 13,08 g/dl nei pazienti rimasti nello studio.

Si è verificato un aumento generalizzato di questo valore, con 4 pazienti su 5 che sono usciti dalla condizione di anemia. L'aumento medio nei 5 pazienti in studio alla settimana 8 è stato di 2,12 g/dl (range 1-3,9 g/dl).

Safety endpoint

In nessun paziente si sono verificati eventi avversi gravi (infezioni severe, manifestazioni tromboemboliche, eventi cardiovascolari o tumori maligni). Un paziente è andato incontro a infezione da SARS-COV2.

Il profilo lipidico è variato nei pazienti con un aumento generalizzato del colesterolo totale e dei trigliceridi, ma senza nessun paziente che ha superato i limiti superiori della norma. Gli enzimi epatici sono nella norma in tutti i pazienti.

Non si sono verificate variazioni nei significative nei valori assoluti di linfociti e neutrofili, né nella percentuale di neutrofili tali da rendere necessaria una rivalutazione del trattamento. L'emoglobina ha subito variazioni in positivo in tutti i pazienti.

I parametri laboratoristici di interesse al follow up dell'ottava settimana sono visibili nelle **Tab. 48** e **49**.

| **Parametri laboratoristici – follow up 8 settimane (1)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | Linfociti valore assoluto | Neutrofili % | Neutrofili valore assoluto | Emoglobina (g/dl) |
| **B.G.** | 2,56 x $10^3$ /ul | 56 | 4,78 x $10^3$/ul | 14,5 |
| **D.C.** | 2,41 x $10^3$/ul | 53 | 3,7 x $10^3$/ul | 13,5 |
| **C.P** | intervento di proctocolectomia totale | | | |
| **M.B.** | 3,1x $10^3$/ul | 48 | 2,3 x $10^3$/ul | 11,5 |
| **M.Y.** | 5,52 x $10^3$/ul | 32 | 3,08 x $10^3$/ul | 12,9 |
| **P.S.** | 2,1 x $10^3$/ul | 56 | 4,6 x $10^3$/ul | 13 |

**Tab. 48**: parametri laboratoristici al follow up dell'ottava settimana

| **Parametri laboratoristici – follow up 8 settimane (2)** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | Trigliceridi | Colesterolo totale (mg/dl) | PCR (mg/dl) | Creatinina (mg/dl) | VFG (ml/min) | AST (mg/dl) | ALT (mg/dl) |
| **B.G.** | 110 | 195 | 0,32 | 1,05 | 73 | 23 | 28 |
| **D.C.** | 76 | 90 | 0,24 | 0,46 | 150 | 12 | 12 |
| **C.P.** | Intervento di proctocolectomia totale | | | | | | |
| **M.B.** | 123 | 130 | 1,8 | 1,05 | 90 | 14 | 17 |
| **M.Y.** | 100 | 172 | 0,45 | 0,94 | 98 | 11 | 15 |
| **S.P.** | 97 | 169 | 1,5 | 0,87 | 97 | 15 | 21 |

**Tab. 49**: parametri laboratoristici al follow up dell'ottava settimana

FOLLOW UP A 6 MESI

Nell'analisi al follow up a 6 mesi è necessario tenere conto dell'uscita dallo studio di un ulteriore paziente (M.B.) che al follow up dell'ottava settimana, visto il fallimento terapeutico del tofacitinib, era stato indirizzato verso il trattamento con anti-TNFα. Da ricordare, inoltre, che C.P. era stato sottoposto a chirurgia alla settimana 4 per fallimento terapeutico e riacutizzazione grave.

Per il paziente M.Y. non si hanno invece dati perché il follow up dei 6 mesi nel suo caso esce dall'intervallo temporale dello studio. Conseguentemente l'analisi quantitativa viene condotta sui restanti pazienti.

Mayo score

Nei tre pazienti rimasti si è verificata un'ulteriore diminuzione del punteggio di Mayo come è possibile vedere nella **Tab. 49**.

| Mayo score al follow up di 6 mesi | | | |
|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Mayo subscore clinico** | **Mayo subscore endoscopico** | **Mayo score totale** |
| **B.G.** | 0 | 0 | 0 |
| **D.C.** | 0 | 0 | 0 |
| **C.P.** | Intervento di proctocolectomia totale | | |
| **M.B.** | IFX | | |
| **M.Y.** | no dati | | |
| **S.P.** | 1 | 1 | 2 |

**Tab. 49** punteggio di Mayo al follow up dei 6 mesi

I pazienti al follow up del sesto mese avevano un **punteggio di Mayo totale** medio di 0,66 (range 0-2), un **Mayo subscore clinico** medio di 0,33 (range 0-1) e del **Mayo subscore endoscopico** medio di 0,33 (range 0-1). Se si considera che il Mayo score medio dei tre pazienti rimasti in studio al tempo 0 era di 9 si è avuta una riduzione del punteggio di Mayo totale medio di 8,67 punti.

Endpoint primario: remissione

La remissione, definita come un punteggio di Mayo totale di massimo 2 punti senza alcun item superiore a 1 e un subscore nell'item del sanguinamento rettale di 0, al sesto mese è stata raggiunta da tutti i pazienti rimasti nello studio con una percentuale di successo del farmaco nell'indurre la remissione a 6 mesi del 50% (3 pazienti su 6).

Endpoint secondario: risposta clinica

La risposta clinica è definita come una riduzione di almeno 3 punti nello score di Mayo dal punteggio basale e una riduzione del sanguinamento rettale di almeno 1 punto.
La risposta clinica è stata raggiunta da tutti i pazienti rimasti nello studio, con una percentuale di successo totale del 50% (3 pazienti su 6).

Endpoint secondario: guarigione della mucosa

La guarigione della mucosa è definita come un subscore endoscopico di Mayo inferiore o uguale a 1. La guarigione della mucosa è stata raggiunta, al follow up del sesto mese,

da tutti i tre pazienti rimasti in studio, con una percentuale di successo totale per questo endpoint del 50% (3 pazienti su 6).

Endpoint secondario: remissione endoscopica

La remissione endoscopica è definita come un subscore endoscopico pari a 0. Questo endpoint al sesto mese è stato raggiunto da 2 dei 3 pazienti rimasti nello studio, con una percentuale di successo totale del 33,3% (2 pazienti su 6).

Biomarker endpoint

La riduzione della PCR sierica è stata mantenuta in tutti e tre i pazienti rimasti nello studio con una PCR media (0,37 mg/dl) che rimane nella norma. Il valore dell'emoglobina sierica media è di 13,56 (range 12,5-14,6).

Safety endpoint

Nel periodo di osservazione tra l'ottava settimana e il sesto mese si è verificata, nella paziente P.S. una riduzione della conta dei linfociti che sono scesi dal valore di 2,9 x $10^3$/ul a 1,1 x $10^3$/ ul.

Il paziente B.G. ha riportato un'alterazione nel profilo lipidico con trigliceridi e colesterolo totale che sono saliti al di sopra dei valori normali.

Gli enzimi epatici sono rimasti nella norma in tutti i pazienti ancora in studio.

Non si sono verificate infezioni, episodi di natura tromboembolica, eventi di natura cardiovascolare, né diagnosi di neoplasie maligne.

Nelle **Tab. 50** e **51** è possibile visualizzare nel dettaglio i parametri laboratoristici dei pazienti in studio.

| **Parametri laboratoristici – follow up 6 mesi (1)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Linfociti valore assoluto** | **Neutrofili %** | **Neutrofili valore assoluto** | **Emoglobina (g/dl)** |
| **B.G.** | 2,63 x $10^3$ /ul | 40 | 2,07 x $10^3$/ul | 14,6 |
| **D.C.** | 2,61 x $10^3$/ul | 53,3 | 3,8 x $10^3$/ul | 13,6 |
| **C.P** | Intervento di proctocolectomia totale | | | |
| **M.B.** | IFX | | | |
| **M.Y.** | no dati | | | |
| **P.S.** | 1,1 x $10^3$/ul | 68 | 3,8 x $10^3$/ul | 12,5 |

**Tab.50** parametri laboratoristici follow up sesto mese

| Parametri laboratoristici – follow up 6 mesi (2) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paziente** | **Trigliceridi** | **Colesterolo totale (mg/dl)** | **PCR (mg/dl)** | **Creatinina (mg/dl)** | **VFG (ml/min)** | **AST (mg/dl)** | **ALT (mg/dl)** |
| **B.G.** | 203 | 200 | 0,2 | 0,91 | 87 | 29 | 35 |
| **D.C.** | 70 | 83 | 0,1 | 0,56 | 147 | 12 | 16 |
| **C.P.** | Intervento di proctocolectomia totale | | | | | | |
| **M.B.** | IFX | | | | | | |
| **M.Y.** | no dati | | | | | | |
| **S.P.** | 88 | 160 | 0,83 | 0,78 | 110 | 16 | 18 |

**Tab. 51** parametri laboratoristici follow up sesto mese

# DISCUSSIONE

Lo studio condotto sull'efficacia del tofacitinib nell'IBD Unit della gastroenterologia di Fermo è un'esperienza pilota con numeri limitati, quindi con esiti condizionati dalla numerosità del campione. La recente autorizzazione del farmaco rende comunque interessanti i risultati emersi dalle esperienze dirette sul territorio.

Lo valutazione dei risultati dello studio è basata in grandissima parte sul punteggio di Mayo e sulle indagine endoscopiche. Nello studio la somministrazione di tofacitinib per l'induzione della remissione con somministrazione di 10 mg di tofacitinib 2 volte al giorno nei 6 pazienti selezionati ha dimostrato di indurre la remissione nel follow up a 8 settimane nel 16,66% dei pazienti. La guarigione della mucosa è stata ottenuta nel 50% dei pazienti. La risposta clinica è stata ottenuta nel 66% dei pazienti, mentre la remissione endoscopica non è stata raggiunta da nessun paziente in studio.
Il Mayo score totale ha subito una riduzione in 4 pazienti. Il valore medio della PCR ha subito una riduzione, mentre quello dell'emoglobina risulta aumentato.
Nella fase di mantenimento con tofacitinib 5 mg somministrato 2 volte al giorno gli endpoint ottenuti sono stati mantenuti; al follow up dei sei mesi la remissione è stata raggiunta in 3 pazienti su 6 con una percentuale totale di successo del farmaco per l'endpoint primario del 50%. La risposta clinica è stata ottenuta in 3 pazienti su 6 con una percentuale di successo totale del 50%. La guarigione della mucosa è stata raggiunta in 3 pazienti su 6 con una percentuale di successo totale del 50%. La remissione endoscopica è stata raggiunta da 2 pazienti su 6 con una percentuale di successo del 33%. I restanti 3 pazienti sono usciti dallo studio in 2 casi per fallimento terapeutico, in un caso per mancanza di dati dovuta all'intervallo temporale che ha escluso il paziente dal follow up del sesto mese.

La riduzione della PCR sierica è stata mantenuta in tutti i pazienti rimasti nello studio con una PCR media di 0,37 mg/dl, anche se, nel caso di S.P. la PCR è vicina al limite superiore della norma. Questo è un fattore predittivo per recidiva, infatti, la paziente, dopo 2 mesi dal secondo follow up è andata incontro a riacutizzazione che l'ha condotta a intervento chirurgico di proctocolectomia totale. Il valore dell'emoglobina è ulteriormente aumentato al sesto mese in tutti i pazienti che hanno raggiunto il follow up.

La mancata risposta al tofacitinib si è verificata in 2 pazienti e in questi non si è avuto alcun tipo di miglioramento clinico o endoscopico. In una review del 2021 di Lucaciu e colleghi (67) viene affermato che il sesso maschile e la pancolite sono fattori predittivi per il fallimento del trattamento, in linea con quanto successo nel paziente C.P. di sesso maschile e con estensione della malattia E3 secondo la classificazione di Montreal. Un altro fattore evidenziato è l'uso concomitante di corticosteroidi all'inizio del trattamento con tofacitinib che però non rientra in nessuno dei pazienti in studio.

In un paziente, che non aveva risposto alla somministrazione di anti-TNFα in precedenza, si è verificato un rapido miglioramento della sintomatologia a 8 settimane che il paziente ha dichiarato essere insorta dopo 3-4 giorni dalla prima assunzione, passando da 10-12 scariche al giorno a remissione dei sintomi pur senza una risposta endoscopica. La rapidità d'insorgenza dell'azione del farmaco è una caratteristica importante e già rilevata da altri studi, primo tra tutti la sperimentazione OCTAVE che ha portato all'approvazione del farmaco (68). Questo è dovuto a una farmacocinetica caratterizzata da una brevissima emivita, una biodisponibilità intestinale molto elevata. Questo dato è un vantaggio anche nel caso in cui vi sia necessità di interrompere il farmaco per eventi avversi o per procedure ad alto rischio infettivo (es. vaccinazioni, chirurgia maggiore) perché il principio attivo, in virtù di quanto detto sopra, sarà rapidamente allontanato dall'organismo. (69)
Il paziente in questione non ha dati del follow up a 6 mesi perché questo non rientra nell'intervallo temporale dello studio, ma alla settimana 8 dalla somministrazione del farmaco la mucosa sembra mostrare iniziali segni di cicatrizzazione, pur conservando un alto grado di infiammazione. Il paziente è l'unico nello studio in cui, in luce del miglioramento clinico, ma non endoscopico, si proseguirà con la somministrazione del dosaggio di induzione per altre 8 settimane.

A follow up di 6 mesi la remissione è stata raggiunta dal 50% dei pazienti in studio, la risposta clinica nel 50%, la guarigione della mucosa nel 50%, la remissione endoscopica nel 33% dei pazienti. Per l'altro 50% (3 pazienti) due non hanno risposto al tofacitinib, mentre per l'ultimo paziente non si hanno dati perché il follow up di 6 settimane non rientrava nell'intervallo temporale dello studio.

È interessante notare come il tofacitinib sembra indurre la remissione in pazienti precedentemente trattati in modo fallimentare con farmaci biologici. Nello studio, infatti, 2 pazienti dei 3 che, al follow up di 8 settimane, avevano ottenuto remissione clinica e guarigione della mucosa avevano avuto risposta fallimentare al trattamento con anti-TNFα o VDZ. L'inefficacia degli anti-TNFα non sembra influenzare la risposta al trattamento con tofacitinib, come già dimostrato nello studio multicentrico svolto da Honap e colleghi (70) del 2020 che spiegano questo fenomeno con l'azione più ampia sulla cascata citochinica svolta dall'inibizione di JAK rispetto al solo blocco del TNF.
Questo aspetto è importante perché il tofacitinib può essere considerata, a tutti gli effetti, un'altra ipotesi terapeutica nel trattamento della RCU in casi in cui i pazienti, dopo non aver risposto ai farmaci biologici, sarebbero andati incontro a chirurgia.
È da notare, tuttavia, che uno dei fattori di rischio per il fallimento terapeutico nelle IBD è l'utilizzo di molte linee terapeutiche prima dell'ultima intrapresa. Questo rispecchia quanto successo nel caso di S.P. che, dopo il follow up del sesto mese in cui si aveva risposta clinica e guarigione della mucosa ha sviluppato riacutizzazione. La paziente era stata trattata in precedenza con anti-TNFα e VDZ. (67)
Allo stesso modo, tuttavia, il paziente M.B., trattato in prima linea con tofacitinib senza essere precedentemente trattato con biologici, non ha risposto all'induzione. I fattori predittivi per una risposta positiva al trattamento con tofacitinib restano ancora oggi non pienamente comprensibili.

I risultati ottenuti dallo studio nel complesso sono in linea con quelli indicati in letteratura, pur non potendo fare un confronto puntuale a causa della bassa numerosità del campione dello studio sui pazienti di Fermo e dell'eterogeneità dei tempi di follow up tra i vari studi clinici condotti sul farmaco (67).
I soli risultati confrontabili in modo puntuale sono quelli del follow up di 8 settimane, ovvero del tempo di induzione della remissione a dose massima (10 mg due volte al giorno).

Nel trial pubblicato nel 2017 OCTAVE induction 1 (69) la remissione a 8 settimane con tofacitinib 10 mg 2 volte al giorno era stata ottenuta nel 18,5% dei pazienti, nel trial

OCTAVE induction 2 (69) la remissione a 8 settimane era del 16,6%. Questi risultati sono in linea con quelli sui pazienti di Fermo che avevano ottenuto la remissione nel 16,66% dei casi. Nel trial di fase II di Sandborn et al. (71) si valutava invece come *primary end point* la risposta clinica a 8 settimane con diversi dosaggi di tofacitinib. La somministrazione di tofacitinib 10 mg 2 volte al giorno dava una risposta clinica a 8 settimane nel 61% dei pazienti in linea con il 66% dello studio eseguito a Fermo.
Nello studio *real-world experience* di Weisshof et al. (72) del 2019 la somministrazione di tofacitinib al dosaggio di 10 mg la risposta clinica a 8 settimane si era avuta, invece, nel 36% dei pazienti. Nella **Tab. 52** è possibile visualizzare in modo più sintetico quanto descritto sopra.

| **Studio** | **Primary endpoint a 8 settimane** | **Percentuale di successo** |
|---|---|---|
| **Phase II trial, Sandborn et al** (71) | Risposta clinica | 61% (p = 0.10) |
| **OCTAVE 1** (69) | Remissione | 18,5% (p < 0,001) |
| **OCTAVE 2** (69) | Remissione | 16,6% (p < 0,001) |
| **Real world experience Weisshof et al.** (72) | Risposta clinica | 36% |

**Tab. 52** sintesi degli endpoint primary degli studi di induzione sul tofacitinib

Per quanto riguarda gli effetti collaterali si sono verificati tre eventi significativi:

- M.Y. ha sviluppato infezione da SARS-COV2 con sintomi lievi
- S.P. al follow up del sesto mese presentava una conta di linfociti diminuita (1.1 x $10^3$/ul)
- B.G. con un profilo lipidico già tendente verso l'alto al baseline, ha superato i valori della norma di colesterolo totale e trigliceridi al follow up del sesto mese. Il profilo lipidico è variato in tutti i pazienti con un aumento verso l'alto del colesterolo totale e dei trigliceridi, anche se solo in B.G. si è superata la soglia per definire una dislipidemia.

Non si è verificato nessun evento avverso grave. Il tofacitinib a 5 o 10 mg 2 volte al giorno si dimostra, quindi, con un profilo di sicurezza ottimale ed è ben tollerato dai

pazienti nel breve termine come afferma anche lo studio del 2018 di Sandborn e colleghi (73).

# CONCLUSIONI

Il presente studio ha evidenziato la potenzialità del tofacitinib come nuovo farmaco nell'indurre la remissione nei pazienti con RCU moderata-severa e nel mantenimento della remissione stessa. Il farmaco si è dimostrato sicuro e tollerabile, con una bassa incidenza di effetti collaterali e veloce nell'indurre una risposta clinica anche in pazienti con sintomi molto gravosi. La numerosità del campione ha sicuramente inficiato la significatività dello studio dal punto di vista quantitativo, ma si può affermare che il farmaco possa essere un'ulteriore arma contro la RCU, anche in pazienti non responsivi ad altri farmaci, per allontanare il tempo della chirurgia.

Una più ampia numerosità dei casi analizzati permetterà in futuro di avere maggiori informazioni sul tofacitinib, cercando di comprendere il sottogruppo di pazienti che potrebbe beneficiare maggiormente dell'effetto del farmaco.
Sarebbe auspicabile studiare l'effetto del tofacitinib su una più amplia platea di pazienti non precedentemente trattati con biologici per verificare se una somministrazione precoce produca risultati migliori e più duraturi.
Un periodo di follow up più lungo permetterà di capire quale sia la durata dell'effetto del farmaco e se una lunga somministrazione porti a una più alta incidenza di eventi avversi, soprattutto quelli correlati alla durata del trattamento nei pazienti con RCU rispetto a quelli che si verificano nei pazienti trattati con tofacitinib per le patologie di natura reumatica.

L'utilizzo del tofacitinib è stato, infatti, studiato approfonditamente nei trial clinici per l'approvazione, ma, ad oggi sono ancora esigui gli studi che riportano risultati nell'esperienza *real world* sulla RCU anche se il farmaco è entrato in commercio ed è presente come prima linea di trattamento dopo la terapia convenzionale nelle linee guida ECCO per il trattamento della RCU moderata-severa.

**Bibliografia**


1. M. Barbuscia et Al. Morbo di Crohn: diagnosi e trattamento, G. Chirurgia Volume 24 n. 11/12 p. 428 (2003)

2. Robbins e Cotran, “Le basi patologiche delle malattie”, volume 2

3. K. Geboes e G. De Hertogh Indeterminate colitis, Inflammatory Bowel Disease (Settembre 2003) doi: 10.1097/00054725-200309000-00007.

4. Harrison Gastroenterology and Hepatology, Dan Longo and Anthony Fauci, Mac Grav Hill, 2010

5. M. Barbuscia et Al. Morbo di Crohn: diagnosi e trattamento, G. Chirurgia Volume 24 n. 11/12 p. 428 (2003)

6. L. Du et C. Ha, Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis, Gastroenterol Clin N Am, 2020, doi.org/10.1016/

7. Livia, B. & Francesco, P. Manuale di Gastroenterologia - UniGastro. (2010).

8. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel diseas: perspectives from the evolution of inflammatory bowel diseas in UK and China. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1:307-16.

9. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;124:1265–76.

10. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, et al. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. Gut 1999;44:387–93.

11. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2005;129:50–65.

12. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, et al. Positioning tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2018;24:2106–12.

13. Heller F, Fromm A, Gitter AH, et al. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of proinflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. Mucosal Immunol 2008; 1(Suppl 1):S58–61.

14. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:205–17.

15. Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 474, 307–317 (2011). https://doi.org/10.1038/nature10209

16. Rozioh et Al. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Am J Gastroenterol 2020 June

17. Nguyen NH, Koola J, Dulai PS, et al. Rate of Risk Factors for and Interventions to Reduce Hospital Readmission in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2019.

18. Blackwell J et Al. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcome in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50: 556-567 [PubMed: 31389044]

19. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2006;81:1462–71.

20. D.N. Frank et Al. Molecolular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases (2007) https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104

21. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2012;18:968–84.

22. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Ethelberg S, Frisch M. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. Gut. 2011 Mar;60(3):318-24. doi: 10.1136/gut.2010.223396. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21193449.

23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000;95:171–6.

24. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology 2019;157:647–659 e4.

25. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:1728–38.

26. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. Am J Gastroenterol 2000;95:1949–54.

27. Dignass, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2012) doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003.

28. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut. 1988 Mar;29(3):342-5. doi: 10.1136/gut.29.3.342. PMID: 3356365; PMCID: PMC1433596.

29. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006 Jun;55(6):749-53. doi: 10.1136/gut.2005.082909. PMID: 16698746; PMCID: PMC1856208.

30. Harbord et Al. ECCO guideline: The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J of Crohn's and Colitis (2016) doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213

31. Autenrieth DM & DC., B. Toxic megacolon. Inflamm. Bowel Dis. 2012 Mar; (2012).

32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:580–6.

33. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12:524–34.

34. Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017;11:19–32.

35. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy 2003;35:1004–8.

36. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, Geboes K; European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Arch. 2014 May;464(5):511-27. doi: 10.1007/s00428-014-1543-4. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24487791.

37. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987 Dec 24;317(26):1625-9 with permission from Massachusetts Medical Society

38. https://digestivedashboard.nl/2020/05/29/mayo-colitis-ulcerosa/

39. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041–8.

40. Andreas Sturm, Christian Maaser, Emma Calabrese, Vito Annese, Gionata Fiorino, Torsten Kucharzik, Stephan R Vavricka, Bram Verstockt, Patrick van Rheenen, Damian Tolan, Stuart A Taylor, Jordi Rimola, Florian Rieder, Jimmy K Limdi, Andrea Laghi, Eduards Krustiņš, Paulo G Kotze, Uri Kopylov, Konstantinos Katsanos, Steve Halligan, Hannah Gordon, Yago González Lama,

Pierre Ellul, Rami Eliakim, Fabiana Castiglione, Johan Burisch, Paula Borralho Nunes, Dominik Bettenworth, Daniel C Baumgart, Jaap Stoker, ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 3, March 2019, Pages 273–284, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114

41. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al, for the International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group. Development of the fi rst disability index for infl amatory bowel disease based on the international classifi cation of functioning, disability and health. Gut 2012; 61: 241–47.

42. Kornbluth A, Sachar DB, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;

43. Annunziato L., Trattato di Farmacologia, in AA

44. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD000543.

45. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, Mikhailova TL, Kupcinskas L, Kiudelis G, et al.; International BUC-57 Study Group. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized trial. J Crohn's Colitis. 2011 Apr; 5(2): 129–38.

46. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015 May; 21(5): 1151–9.

47. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int. 2020 Aug 17;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393; PMCID: PMC8171548

48. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627–30.

49. Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: safety issues.World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014 May; 5(2): 63–76.

50. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.

51. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011. doi: 10.1038/ajg.2011.70.

52. Cunningham G, Samaan MA, Irving PM. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2019 Jan 28;12:1756284818821266. doi: 10.1177/1756284818821266. PMID: 30728858; PMCID: PMC6351715.

53. Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, Torsten Kucharzik, Michel Adamina, Vito Annese, Oliver Bachmann, Dominik Bettenworth, Maria Chaparro, Wladyslawa Czuber-Dochan, Piotr Eder, Pierre Ellul, Catarina Fidalgo, Gionata Fiorino, Paolo Gionchetti, Javier P Gisbert, Hannah Gordon, Charlotte

Hedin, Stefan Holubar, Marietta Iacucci, Konstantinos Karmiris, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Peter L Lakatos, Theodore Lytras, Ivan Lyutakov, Nurulamin Noor, Gianluca Pellino, Daniele Piovani, Edoardo Savarino, Francesco Selvaggi, Bram Verstockt, Antonino Spinelli, Yves Panis, Glen Doherty, ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178

54. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:392–400.e3.

55. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734. PMID: 23964932.

56. Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):314-324.e16. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.030. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33387667.

57. Sands BE, Marano C. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. Reply. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):91. doi: 10.1056/NEJMc1915042. PMID: 31875505.

58. Konstantinos Papamichael, Ravy K Vajravelu, Byron P Vaughn, Mark T Osterman, Adam S Cheifetz, Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Crohn's*

*and Colitis*, Volume 12, Issue 7, July 2018, Pages 804–810, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy039

59. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan; 5(1): 103–10.

60. Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CI, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. J Crohn's Colitis. 2016 Jul; 10(7): 821–7.

61. Gallo, Gaetano; Kotze, Paulo Gustavo; Spinelli, Antonino (2018). Surgery in ulcerative colitis: When? How?. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, (), S1521691818300283–.doi:10.1016/j.bpg.2018.05.017

62. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, Ma H, Wei D, Sun S. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. Int Immunopharmacol. 2020 Mar;80:106210. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106210. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31972425.

63. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;44(1):39-48. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.012. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829958.

64. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_it.pdf

65. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Wang L, Chen C, Kwok K, Biswas P, Shapiro A, Madsen A, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a

comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. RMD Open. 2020 Oct;6(3):e001395. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001395. PMID: 33127856; PMCID: PMC7722371.

66. Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL, McMaster C, Robinson PC, Deleuran B, Liew DF. Waiting for JAK inhibitor safety data. RMD Open. 2022 Feb;8(1):e002236. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002236. PMID: 35197363; PMCID: PMC8867353.

67. Lucaciu LA, Constantine-Cooke N, Plevris N, Siakavellas S, Derikx LAAP, Jones GR, Lees CW. Real-world experience with tofacitinib in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2021 Dec 23;14:17562848211064004. doi: 10.1177/17562848211064004. PMID: 34987608; PMCID: PMC8721385.

68. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910. PMID: 28467869.

69. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. Therap Adv Gastroenterol. 2019 May 16;12:1756284819848631. doi: 10.1177/1756284819848631. PMID: 31205486; PMCID: PMC6535722.

70. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, Sharma E, Kennedy J, Cripps S, Walsh A, Goodhand JR, Ahmad T, Satsangi J, Irving PM, Kennedy NA; LEO [London, Exeter, Oxford] IBD Research Consortium. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. J Crohns Colitis. 2020 Oct 5;14(10):1385-1393. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa075. PMID: 32280965.

71. Vermeire S, Su C, Lawendy N, Kobayashi T, Sandborn WJ, Rubin DT, Modesto I, Gardiner S, Kulisek N, Zhang H, Wang W, Panés J. Outcomes of Tofacitinib Dose Reduction in Patients with Ulcerative Colitis in Stable Remission from the Randomised RIVETING Trial. J Crohns Colitis. 2021 Jul 5;15(7):1130-1141. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa249. PMID: 33290538; PMCID: PMC8256630.

72. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, El Jurdi K, Ollech JE, Pekow J, Cohen RD, Sakuraba A, Dalal S, Rubin DT. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. Dig Dis Sci. 2019 Jul;64(7):1945-1951. doi: 10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30734234; PMCID: PMC6935176.

73. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476584.

# RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento molto sentito va al mio relatore, il Prof. Giampiero Macarri per avermi dato la possibilità di frequentare il reparto di Gastroenterologia di Fermo, che è stata per me un'opportunità di apprendimento e di crescita personale.

Un grazie va alla Dott.ssa Piergallini, che è stata la mia tutor nell'ambulatorio IBD, che nel tempo mi ha guidato verso una comprensione dei meccanismi patologici di queste malattie complesse, ma mi ha anche permesso di vedere con i miei occhi quanto l'empatia verso il paziente sia fondamentale per la cura della persona e non solo della malattia.

Ringrazio la Dott.ssa Paola Guardati per la disponibilità dimostrata nei miei confronti nel chiarire ogni dubbio durante lo studio e l'elaborazione della tesi.

Il grazie più grande va a mamma Valeria e papà Mario per avermi permesso di portare a termine questo difficile percorso senza mai dubitare sulle mie capacità, incoraggiandomi e sostenendomi sempre da ogni punto di vista nonostante tutte le difficoltà incontrate nella loro vita. A loro devo tutto quello che sono.

Grazie a Luca, la cui dolcezza e il cui amore ha portato nella mia vita una ventata di spensieratezza e di gioia. Ogni cosa, bella o brutta, che è successa in questi anni l'ho condivisa con lui che mi ha spronato ad andare avanti, mi ha compreso e supportato senza farmi mai pesare le rinunce che anche lui ha dovuto subire a causa dei miei impegni di studio.

Ringrazio Beatrice, storica compagna di studio e amica, che oggi taglierà il traguardo insieme a me. Insieme abbiamo reso questo percorso meno faticoso, a ogni difficoltà ho trovato sempre la tua mano tesa ad aiutarmi. Studiare con te è stato uno dei motivi per cui, oggi, sono qui.

Ringrazio Roberta, amica di una vita, che ha sempre saputo quando e come essere presente con una chiamata, una serata insieme, senza mai avermi fatto pesare le assenze.

Infine, ma non per importanza, un grazie va a nonna Lucia, che, con la sua cultura, fin da piccola mi ha spinto ad essere curiosa, mi ha insegnato l'importanza dello studio e della perseveranza. Per me è sempre stata un esempio e questo traguardo ha radici nei suoi precetti.