



Anno XVII, N.3, marzo 2014

Therapy Perspectives

For Rational Drug Use & Disease Management

**Dal controllo dei sintomi
alla remissione profonda
della malattia.**

**Evoluzione del concetto di cura
delle malattie infiammatorie
croniche intestinali.**

a cura di
Michele Comberlato

*Responsabile Centro di riferimento per le malattie infiammatorie croniche intestinali,
Divisione di Gastroenterologia e Servizio di Fisiopatologia ed Endoscopia Digestiva,
Ospedale Centrale Bolzano*

inScienceCommunications



Dal controllo dei sintomi alla remissione profonda della malattia. Evoluzione del concetto di cura delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Michele Comberlato

Responsabile Centro di riferimento per le malattie infiammatorie croniche intestinali,
Divisione di Gastroenterologia e Servizio di Fisiopatologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Centrale Bolzano

Negli ultimi anni è profondamente mutato il concetto di cura delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Non è più sufficiente controllare la fase clinica, ma in ogni paziente l'obiettivo primario deve diventare la remissione profonda (*deep remission*) della malattia.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali rappresentano da sempre un'entità molto complessa e una sfida di assoluto impegno per il gastroenterologo. L'esordio in giovane età, il frequente ritardo diagnostico, il decorso cronico e tendenzialmente progressivo possono avere come esito un danno strutturale dei tratti digerenti interessati⁽¹⁾ (Figura 1).

Negli ultimi anni sono emersi dati importanti a sostegno della necessità di modificare sostanzialmente

l'usuale comportamento e le modalità strategiche della terapia, consistenti nell'uso progressivo di farmaci più efficaci, secondo un approccio *step up* tradizionale. Gli obiettivi primari sono sempre stati quelli di indurre una risposta clinica e di mantenere in seguito una stabile remissione della sintomatologia. Ora però, mutuando l'esperienza molto rilevante maturata in campo reumatologico, si è affermato il concetto di trattamento strutturato per il raggiungimento di obiettivi fissati fin dall'inizio del percorso di cura (*treat to target strategy*), basato sulla storia del paziente, che ha definitivamente superato il "semplice" controllo dei sintomi per proporsi traguardi ben più ambiziosi ed efficaci, quali il raggiungimento di una remissione profonda e sostenuta del processo

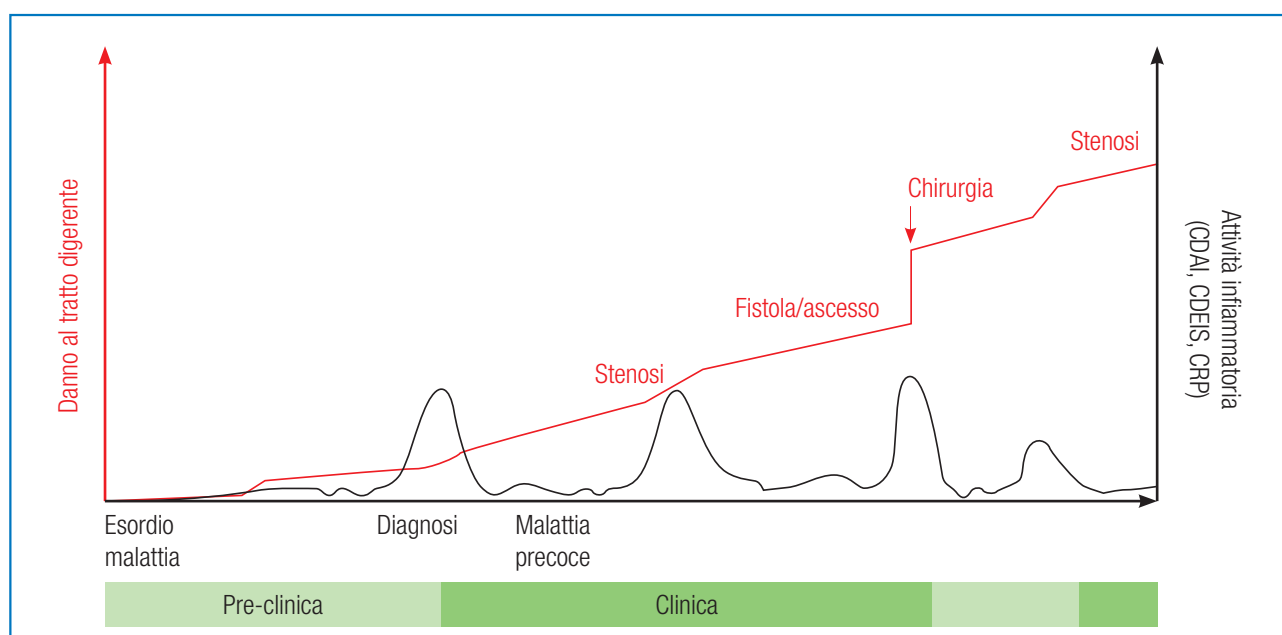


Figura 1. Evoluzione progressiva della patologia e del danno d'organo [Elaborata graficamente da⁽¹⁾]

infiammatorio e delle sue espressioni cliniche (Figura 2).

È assolutamente evidente il beneficio per i pazienti di questo nuovo paradigma terapeutico. Non accontentarsi del controllo dei sintomi, ma perseguire con una strategia adeguata la *deep remission* ha sicuramente ricadute di grande rilevanza sulla vita dei pazienti, come la riduzione della necessità di chirurgia, dell'ospedalizzazione, delle recidive e il miglioramento stabile della qualità di vita.

La *deep remission*, nell'accezione pratica del termine, è una condizione di remissione clinica e non di sola risposta alla terapia, associata alla normalizzazione dei parametri flogistici biumorali e a una remissione endoscopica, che consente in prospettiva di ridurre stabilmente il rischio di riacutizzazione e di progressione della malattia.

Nella malattia di Crohn, la *deep remission* è definita da parametri clinici (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI < 150) ed endoscopici (raggiungimento della guarigione mucosale)⁽²⁾. Per la rettocolite ulcerosa non è stata ancora stabilita una definizione di *deep remission*, anche se il raggiungimento di una stabile remissione clinica, biumorale ed endoscopica è un parametro più indicativo del mero controllo dei sintomi^(3,4) e si sta affermando quale obiettivo primario del trattamento.

I criteri di valutazione finora proposti hanno attribuito valore non sempre univoco ai parametri di

laboratorio, ma appare evidente che spegnere completamente il processo infiammatorio possa inibire la progressione del danno strutturale d'organo. Si è quindi acceso un notevole interesse per i marcatori biologici di attività, che vengono sempre più affiancati agli altri dati per monitorare il decorso clinico della patologia. Nella malattia di Crohn, in particolare, la normalizzazione dei valori sierici della PCR (*Proteina C-Reattiva*) a seguito dell'intervento terapeutico, correla con un esito positivo a lungo termine della terapia⁽⁵⁾. Sono emersi dati estremamente interessanti sulla calprotectina fecale, risultata un parametro molto sensibile nella valutazione del decorso clinico della rettocolite ulcerosa⁽⁶⁾.

Alla luce di queste considerazioni, gli obiettivi di cura variano inevitabilmente in base alla fase di malattia. Come avviene anche per l'artrite reumatoide, manifestazioni tardive della malattia, che abbiano già comportato complicanze e danni irreversibili, andranno valutate in maniera diversa da quadri di recente esordio, in cui ogni sforzo andrà speso per ottenere il pieno controllo dell'infiammazione e delle sue possibili conseguenze⁽³⁾.

L'analisi di vari studi clinici evidenzia che gli obiettivi più ambiziosi, quali la completa remissione clinica ed endoscopica, sono proponibili e raggiungibili in pazienti con breve storia di malattia, nei quali un trattamento adeguato e aggressivo ha le maggiori probabilità di successo⁽⁷⁾.

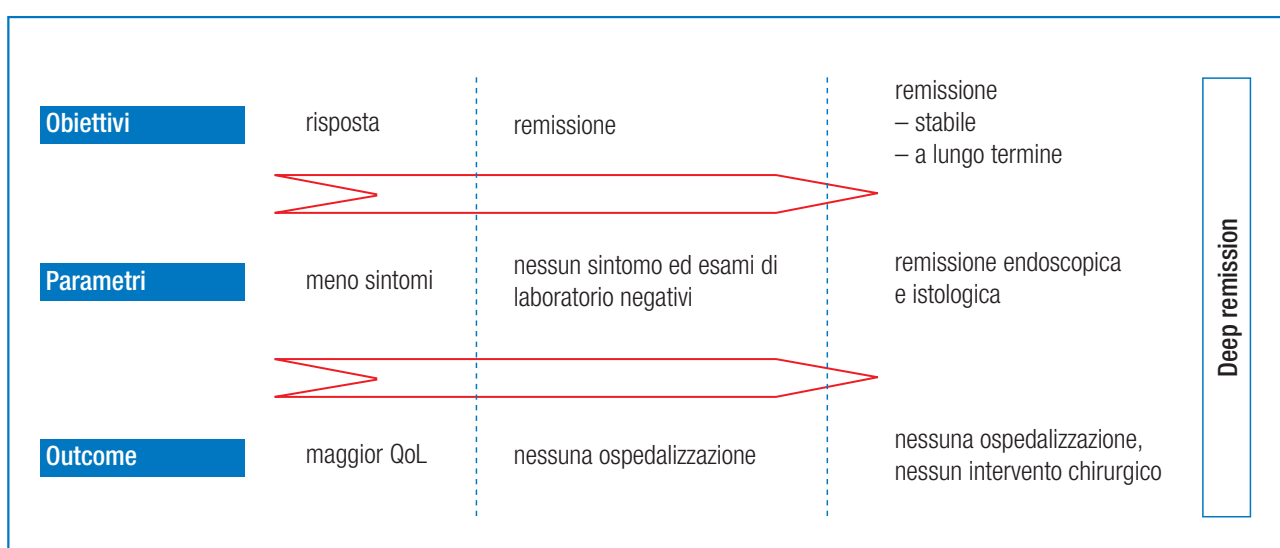


Figura 2. Nuovi obiettivi terapeutici nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

La *deep remission* consiste nella risoluzione dei sintomi e nel controllo di vari parametri oggettivi di infiammazione (endoscopici, di *imaging* e bioumori) con l'obiettivo finale di prevenire la comparsa di danno d'organo e di disabilità. Questa strategia di trattamento va ovviamente proporzionata alla fase temporale della malattia. Gli obiettivi del trattamento in pazienti che si presentino in una fase iniziale di malattia o in una fase avanzata, a volte gravata da una sequela di precedenti complicanze, sono assolutamente diversi e vanno discussi e condivisi con il paziente. Il punto di riferimento della *deep remission* nella malattia di Crohn è rappresentato dalla guarigione mucosale che, in mancanza di una definizione validata, viene purtroppo descritta in modo differente nei vari studi^(8,9).

Nello studio STORI (*infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable Remission on combined therapy with Immunosuppressors*) livelli di emoglobina più bassi e conta leucocitaria, CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*), livelli di calprotectina fecale e di PCR maggiori rispetto al basale, si sono associati a un rischio sensibilmente maggiore di recidiva dopo la sospensione della terapia con infliximab, a conferma della rilevanza del concetto di *deep remission*⁽¹⁰⁾.

La più chiara e semplice definizione di guarigione mucosale non può che essere la completa assenza di lesioni. Lo studio randomizzato e controllato EXTEND (*EXTend the safety and Efficacy of adalimumab by eNDoscopic healing*) su pazienti con malattia di Crohn ileo-colica di grado moderato-severo (CDAI 220-450) ha preso in esame la risposta al trattamento con adalimumab utilizzando il SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*); la guarigione mucosale, endpoint primario dello studio, è stata definita come la scomparsa delle lesioni mucosali alla settimana 12 di terapia. Questo importante obiettivo di trattamento e dato oggettivo di risposta d'organo si è associato a remissioni cliniche prolungate, minore necessità di ospedalizzazione e minore ricorso alla chirurgia^(11,12).

Nello studio ACCENT-1 (*A Crohn's disease Clinical trial Evaluating infliximab in a New long term Treatment regimen*), che ha confrontato l'efficacia del trattamento programmato con infliximab vs trattamento episodico, sono stati valutati 78 pazienti affetti da ulcerazioni mucosali. Alla decima settimana,

10 dei 32 pazienti che avevano ottenuto una risposta alla seconda settimana, hanno ottenuto la guarigione mucosale, contro 0 dei 17 che avevano ottenuto una risposta dopo una sola infusione. I risultati alla 54^a settimana evidenziano la superiorità del trattamento programmato rispetto alla somministrazione episodica, con percentuali di guarigione mucosale rispettivamente del 50% e del 7%⁽¹³⁾. Questi dati evidenziano l'importanza della guarigione mucosale nel mantenimento di una remissione profonda e stabile e di un controllo protratto della malattia (Figura 3). A differenza di quanto avviene negli studi clinici sulla malattia di Crohn, in quelli sulla rettocolite ulcerosa i classici endpoint sono l'attività e l'estensione di malattia, le percentuali di colectomia e lo sviluppo di neoplasia. Il fatto che questa patologia sia limitata alla mucosa ha fatto sì che la patologia stessa venga considerata meno aggressiva, limitando l'applicazione di trattamenti aggressivi precoci nelle forme più severe, anche se questo approccio poteva garantire esiti più favorevoli in termini di risposta a breve e a lungo termine. Nella corrente pratica clinica e negli studi la guarigione mucosale è ormai l'obiettivo primario del trattamento, e il reale impatto di questo parametro è stato chiaramente dimostrato.

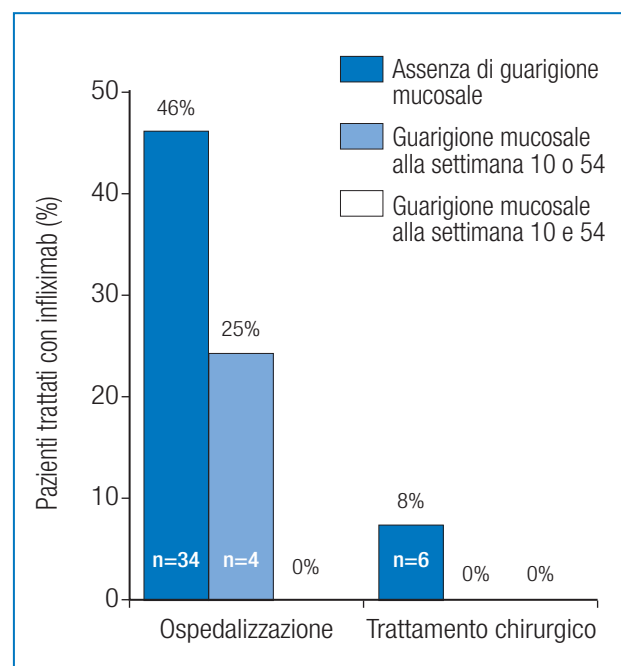


Figura 3. Studio ACCENT. Trattamento della malattia di Crohn con infliximab. [Elaborata graficamente da⁽¹³⁾]

Gli studi ACT (*Active Colitis Therapy*) hanno dimostrato che pazienti trattati con infliximab presentavano *score* endoscopici molto più favorevoli rispetto a quelli trattati con placebo all'ottava settimana e ciò

comportava mantenimento della remissione, minor rischio di recidiva, minor consumo di steroidi e minor ricorso alla chirurgia a 54 settimane di follow-up^(14,15) (Figure 4 e 5).

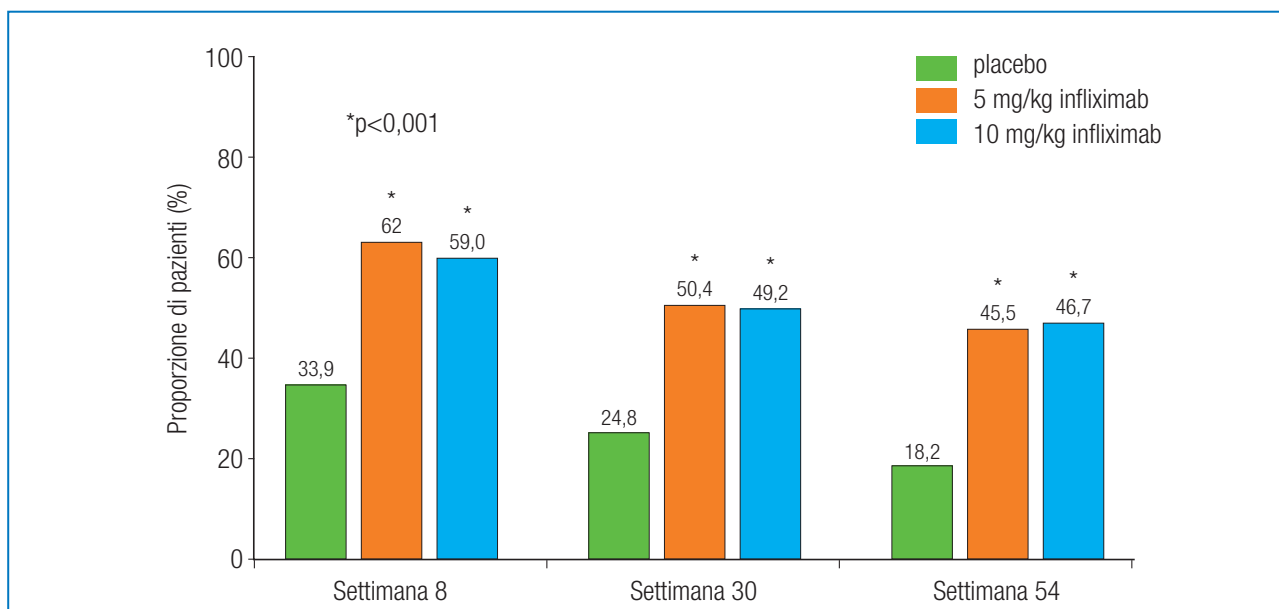


Figura 4. Studio ACT1. Guarigione mucosale (*subscore* endoscopico 0 o 1) alla settimana 8, 30 e 54. [Elaborata graficamente da⁽¹⁴⁾]

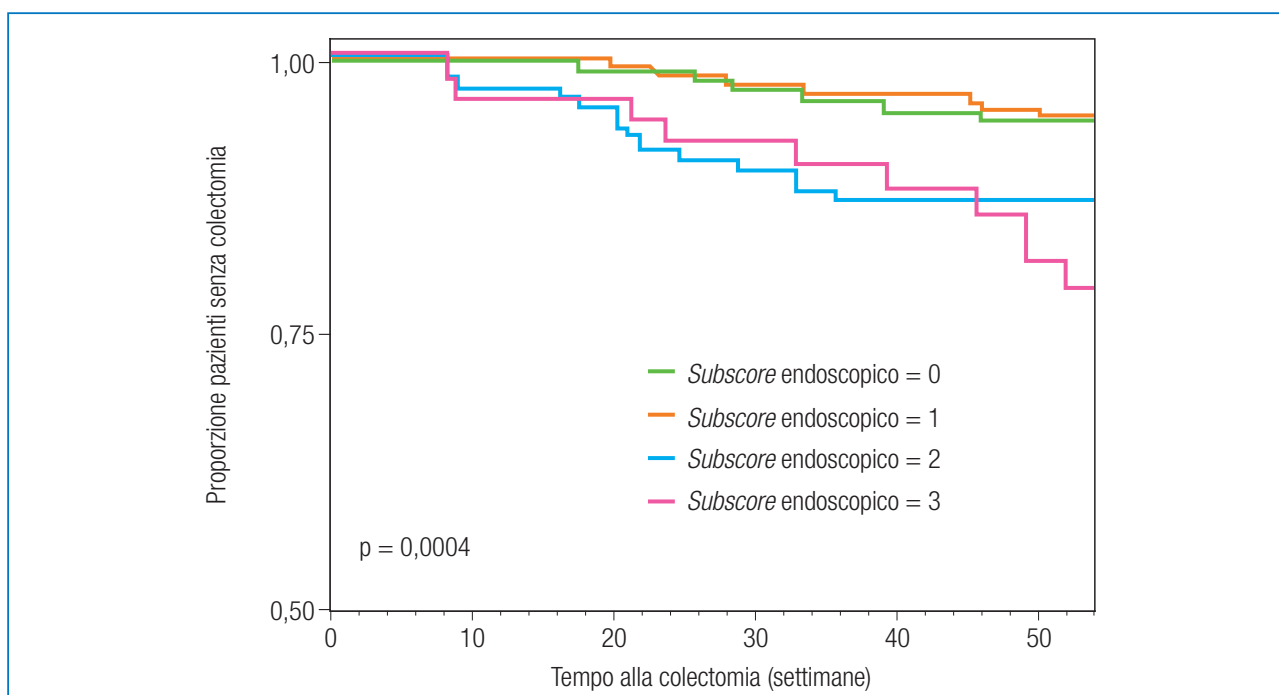


Figura 5. Studio ACT1. Gruppo infliximab combinato: proporzione dei pazienti liberi da colectomia dalla settimana 8 alla settimana 54 in base al *subscore* endoscopico alla settimana 8 [Elaborata graficamente da⁽¹⁵⁾].

Anche lo studio ULTRA (*Ulcerative colitis Long-Term Remission and maintenance with Adalimumab*) ha confrontato l'efficacia di adalimumab *vs* placebo in termini clinici ed endoscopici (valutazione a 8 e 52 settimane). La terapia si è associata anche in questo caso a risultati significativi in termini di remissione clinica e di guarigione mucosale⁽¹⁶⁾.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali presentano decorso clinico spesso complesso e di difficile gestione, con gravi ripercussioni sulla vita dei pazienti. L'obiettivo primario è quello di avere un controllo ottimale e stabile nel tempo del quadro infiammatorio; il trattamento deve quindi essere finalizzato a raggiungere una remissione profonda e duratura⁽¹⁷⁾.

Tali considerazioni sono in linea con quanto emerge da numerosi contributi di letteratura; persistono tuttavia incertezze sulla definizione di guarigione mucosale e di *deep remission* oltre che sulla possibilità reale di verifica clinica di lungo termine. Le ricerche dei prossimi anni saranno mirate a valutare accuratamente i marcatori bioumorali, definire protocolli di terapie e monitoraggio più attuali e orientati al controllo precoce delle manifestazioni cliniche, individuare classi di rischio, mettere a punto trattamenti efficaci e strutturati, per ottenere quella remissione "profonda e duratura" della malattia in grado di restituire ai pazienti una stabile e buona qualità di vita.

Bibliografia

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1415–1422.
2. Colombel JRP, Sandborn WJ, Camez A et al. Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: results from EXTEND. Abstract OP31, 5th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, Prague, Czech Republic. February 25–27, 2010.
3. Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L et al. Deep remission: a new concept? *Dig Dis* 2012; 30(Suppl 3):107–111.
4. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1006–1010.
5. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61:78–85.
6. Lasson A, Simrén M, Stotzer P et al. Fecal calprotectin levels predict the clinical course in patients with new onset of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:576–581
7. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1574–1582.
8. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:11–24.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:512–30.
10. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2010; 142:63–70.
11. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–1111
12. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138:463–468.
13. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:433–442.
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462–2476.
15. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011; 141:1194–1201.
16. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142:257–265.
17. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142: 63–70.

inScienceCommunications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 088 2

© 2014 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di marzo 2014 da Lazzati Industria Grafica Srl (Casorate Sempione - VA)

MSDCGA6748



Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia srl.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori degli studi riportati e non necessariamente quelli della MSD Italia srl.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

www.msd-italia.it - www.univadis.it - www.contattamsd.it - info@contattamsd.it

Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici.