



Le Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)
Tra appropriatezza e sostenibilità
Napoli, 28 ottobre 2016
Holiday Inn

Eziologia e clinica delle MICI

Dott. Francesco Manguso

Dirigente I Livello
UOSC Gastroenterologia
AORN A. Cardarelli di Napoli

Le malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI): Classificazione

Rettocolite ulcerosa (RCU)

Malattia di Crohn (MC)

Colite indeterminata (CI)

Colite inclassificata (unclassified)

MICI: Classificazione

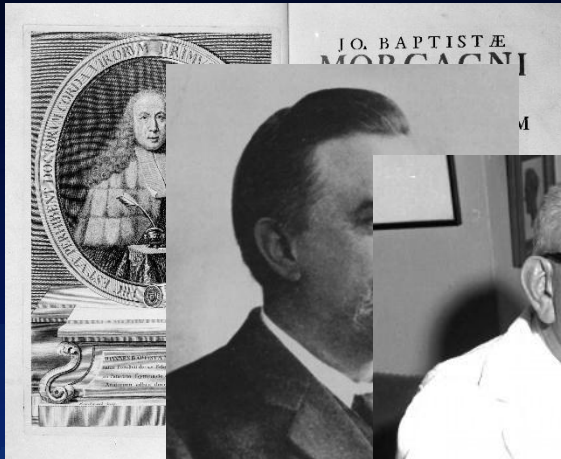
La colite indeterminata (CI) in origine si riferiva a quel 10-15% di casi di MICI dove era difficile distinguere tra RCU e MC nei preparati istologici di colectomia.

Il termine CI è sempre più usato quando non può essere fatta una diagnosi definitiva di RCU o MC con la colonscopia, l'esame istologico o la colectomia.

Il termine "colite indeterminata" dovrebbe essere usato in quei casi dove l'anatomopatologo dopo un accurato esame è incapace di fare diagnosi definitiva di RCU o MC sul pezzo operatorio. Invece, il termine "malattia infiammatoria intestinale, tipo inclassificato" (IBDU) è da preferirsi per quei pazienti in cui vi è evidenza clinica ed endoscopica di una MICI del colon, senza interessamento del piccolo intestino, ma non vi è una chiara evidenza istologica o altro in favore di RCU o MC. Prima di utilizzare il termine IBDU deve essere stata esclusa una patologia infettiva.

MICI: Definizioni

Le **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)** sono disordini multifattoriali che presentano una moltitudine di fenotipi, comportamenti clinici e gradi severità.

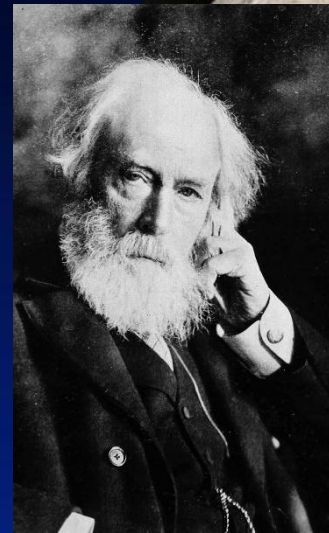


Morgagni

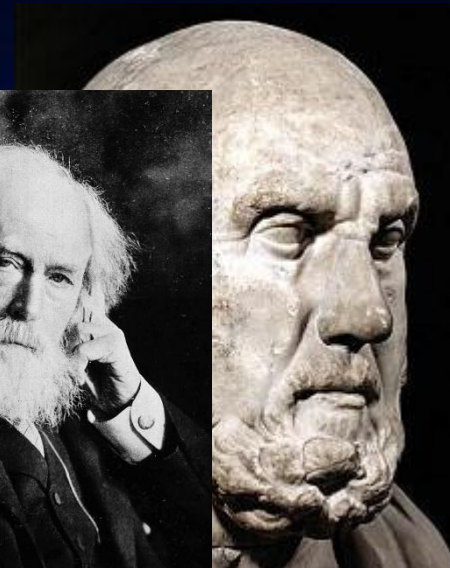


Dr. Dalziel TK

Dr. Burrill Bernard Crohn



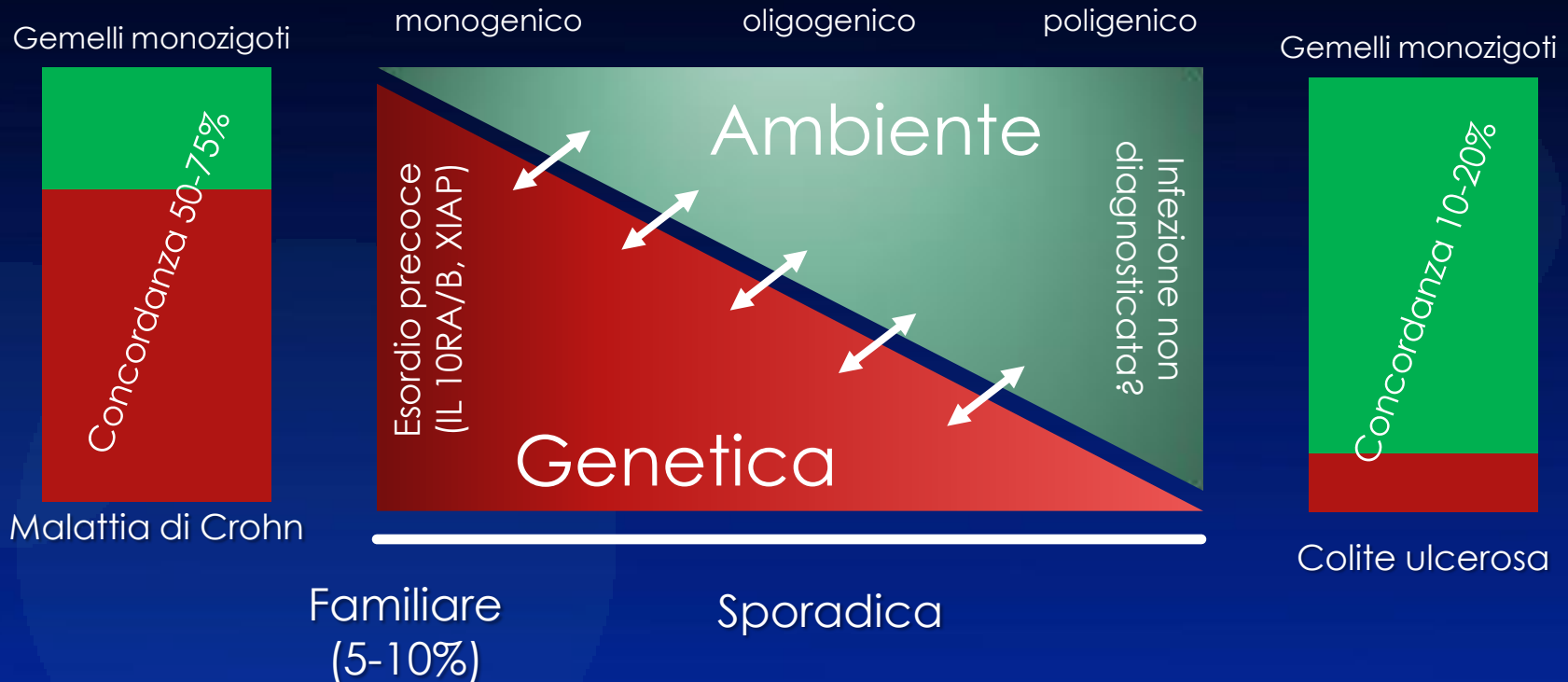
Sir Samuel Wilks



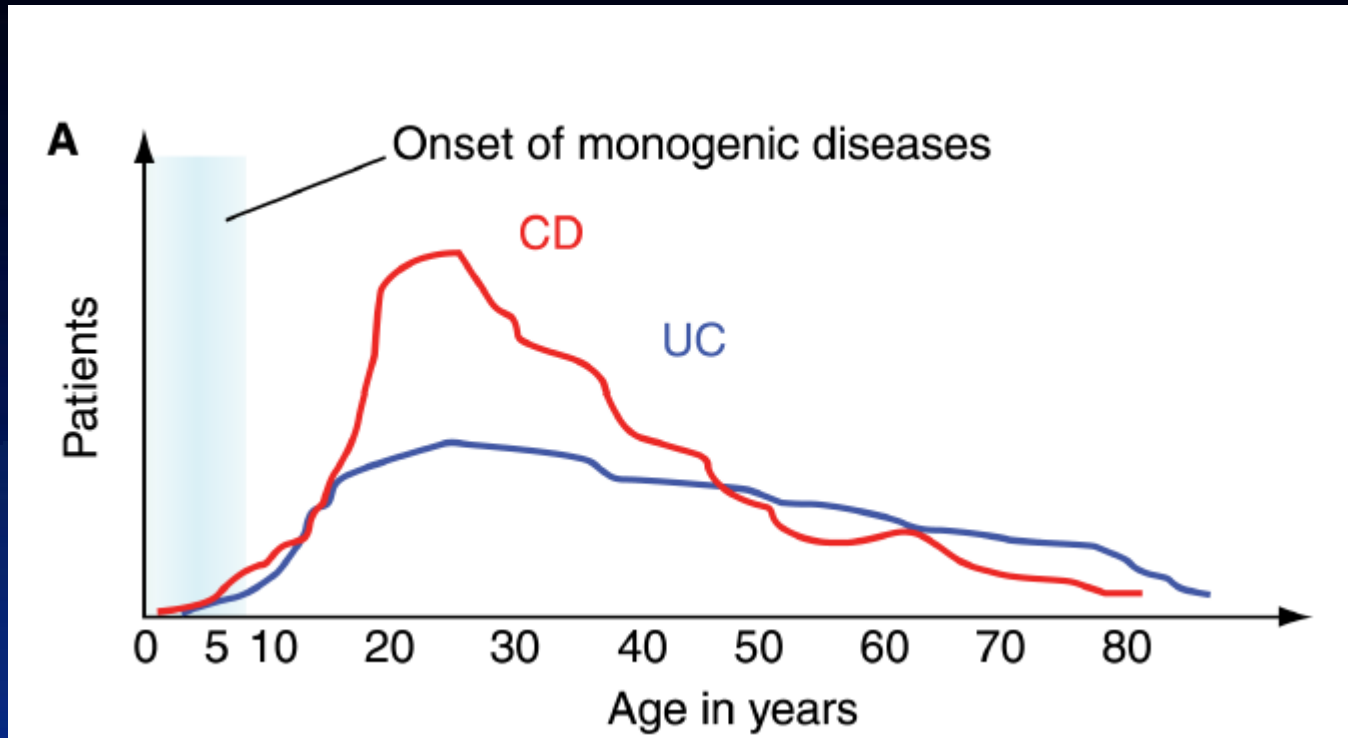
Ippocrate

Le **MICI** sembrano essere il risultato di risposte immuni eccessivamente aggressive mediate da cellule T verso specifici componenti della flora batterica intestinale in soggetti geneticamente predisposti, con la malattia iniziata e riattivata da trigger ambientali.

Interazione Complessa Ambiente - Gene



Distribuzione dell'età alla diagnosi della malattia di Crohn (CD) e della colite ulcerosa (UC)

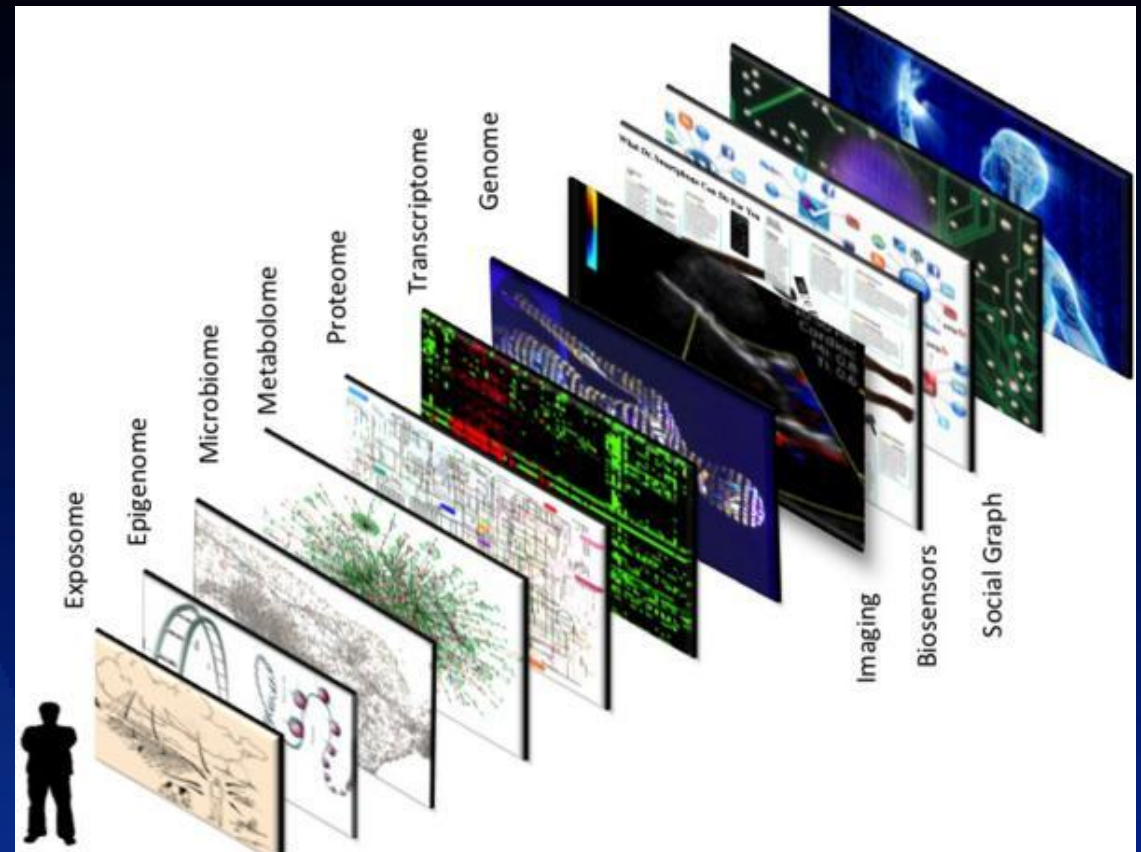
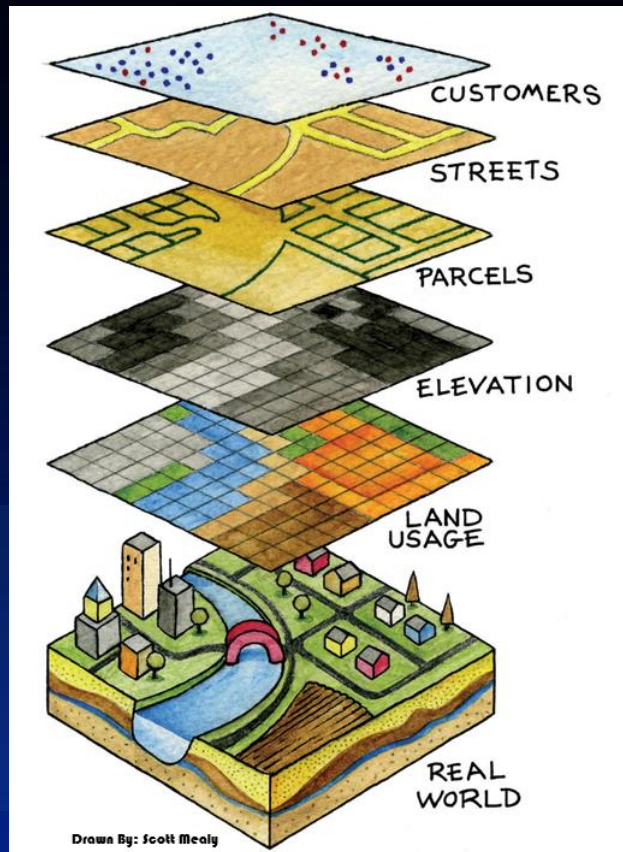


Uhlig HH. Gut 2013;62:1795-805

Per le MICI (come per la maggior parte delle malattie croniche) non possiamo conoscere 'perché' e 'quando' alcune persone si ammalano, mentre altre rimangono sane.

Anche peggio, anche se abbiamo una diagnosi, non possiamo predire il decorso della malattia e scegliere la terapia appropriata.

Geographic information system (GIS) di un essere umano



Vi sono multipli strati di dati che ora possono essere ottenuti da ciascun individuo. Questi sono dati da biosensori, scanner, registrazioni mediche elettroniche, social media, e da vari 'omics' quali la sequenza del DNA, transcriptoma, proteoma, metaboloma, epigenoma, microbioma, ed esposoma.

Il genoma è la totalità aploide del DNA contenuto in una cellula di un organismo vivente

L' epigenoma sono tutte quelle istruzioni che regolano il funzionamento del genoma



Genetica delle MICI

La predisposizione genetica nella patogenesi delle MICI è supportata da varie osservazioni:

1. La storia familiare positiva è il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della malattia.
2. Pazienti con MC hanno un parente di primo grado con MC nel 2.2-16.2% dei casi e con IBD nel 5.2-22.5% dei casi
3. Pazienti con RCU hanno un parente di primo grado con RCU nel 5.7-15.5% dei casi e con IBD nel 6.6-15.8% dei casi.
4. Nel parenti di primo grado dei probandi non ebrei, il rischio durante la vita di IBD è del 5.2% e 1.6% quando il probando ha MC e CU, rispettivamente. I rischi sono maggiori negli ebrei: 7.8% e 4.5%, rispettivamente

Genes Associated with Monogenic IBD

Gene	Associated Condition
<i>ADA</i>	Severe combined immunodeficiency
<i>ADAMI7</i>	<i>ADAMI7</i> deficiency
<i>AICDA</i>	Hyper IgM syndrome
<i>BTK</i>	Agammaglobulinemia
<i>CD3y</i>	Severe combined immunodeficiency
<i>CD40LG</i>	Hyper IgM syndrome
<i>COL7A1</i>	Dystrophic bullosa
<i>CYBA</i>	Chronic granulomatous disease
<i>CYBB</i>	Chronic granulomatous disease
<i>DCLRE1C</i>	Omenn syndrome
<i>DKC1</i>	Hoyeraal–Hreidarsson syndrome
<i>DOCK8</i>	Hyper IgE syndrome
<i>FERMT1</i>	Kindler syndrome
<i>FOXP3</i>	IPEX
<i>G6PC3</i>	Congenital neutropenia
<i>GUCY2C</i>	Familial diarrhea
<i>HPS1</i>	Hermansky–Pudlak 1
<i>HPS4</i>	Hermansky–Pudlak 4
<i>HPS6</i>	Hermansky–Pudlak 6
<i>ICOS</i>	CVID 1
<i>IKBKG</i>	X-linked ectodermal immunodeficiency
<i>IL10</i>	IL-10 signaling defects
<i>IL10RA</i>	IL-10 signaling defects
<i>IL10RB</i>	IL-10 signaling defects
<i>IL21</i>	IL-21 deficiency
<i>IL2RA</i>	IPEX-like
<i>IL2RG</i>	Severe combined immunodeficiency

<i>ITGB2</i>	Leukocyte adhesion deficiency type 1
<i>LIG4</i>	Severe combined immunodeficiency
<i>LRBA</i>	CVID 8
<i>MASP2</i>	MASP deficiency
<i>MEFV</i>	Familial Mediterranean fever
<i>MVK</i>	Mevalonate kinase deficiency
<i>NCF1</i>	Chronic granulomatous disease
<i>NCF2</i>	Chronic granulomatous disease
<i>NCF4</i>	Chronic granulomatous disease
<i>PIK3R1</i>	Agammaglobulinemia
<i>PLCG2</i>	Phospholipase C- γ 2 defects
<i>RAG2</i>	Severe combined immunodeficiency
<i>RTEL1</i>	Hoyeraal–Hreidarsson syndrome
<i>SH2D1A</i>	X-linked lymphoproliferative syndrome type 1
<i>SKIV2L</i>	Trichohepatoenteric syndrome
<i>SLC37A4</i>	Glycogen storage disease type 1b
<i>STAT1</i>	IPEX-like
<i>STXBP2</i>	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5
<i>TRIM22</i>	Granulomatous colitis with severe perianal disease
<i>TTC37</i>	Trichohepatoenteric syndrome
<i>TTC7A</i>	TTC7A deficiency
<i>WAS</i>	WAS
<i>XIAP</i>	X-linked lymphoproliferative syndrome type 2
<i>ZAP70</i>	Severe combined immunodeficiency

La malattia di Crohn: alleli Neanderthal



Conditions Associated With Neanderthal Alleles

Lupus

Primary biliary cirrhosis

Crohn's disease (2 alleles)

Type 2 diabetes

Variation in keratin in skin and hair (several alleles)

Variation in interleukin-18 levels

Variation in optic disc size

Variation in smoking behavior

Gibbons A. Science 2014;343:471-2.

Il microbiota umano è l'insieme di microorganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente dell'uomo

Il microbioma è l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi di un ambiente definito.

Bounds for bacteria number in different organs, derived from bacterial concentrations and volume

Table 1. Bounds for bacteria number in different organs, derived from bacterial concentrations and volume.

Location	Typical concentration of bacteria ⁽¹⁾ (number/mL content)	Volume (mL)	Order of magnitude bound for bacteria number
Colon (large intestine)	10^{11}	400 ⁽²⁾	10^{14}
Dental plaque	10^{11}	<10	10^{12}
Ileum (lower small intestine)	10^8	400 ⁽⁵⁾	10^{11}
Saliva	10^9	<100	10^{11}
Skin	$<10^{11}$ per m ² ⁽³⁾	1.8 m ² ⁽⁴⁾	10^{11}
Stomach	10^3 – 10^4	250 ⁽⁵⁾ –900 ⁽⁶⁾	10^7
Duodenum and Jejunum (upper small intestine)	10^3 – 10^4	400 ⁽⁵⁾	10^7

⁽¹⁾ Except for skin, concentrations are according to [9]. For the skin, we used bacterial areal density and total skin surface to reach an upper bound.

⁽²⁾ See derivation in section below.

⁽³⁾ Skin surface bacteria density is taken from [11].

⁽⁴⁾ Skin area calculated as inferred from standard formula by DuBois for the body surface area [12].

⁽⁵⁾ Volume of the organs of the gastrointestinal tract is derived from weights taken from [13] by assuming content density of 1.04 g/mL [6].

⁽⁶⁾ Higher value is given in [14].

Microbiota

La flora batterica intestinale si comincia a formare alla nascita nel corso del parto.

Evolve con la crescita dell'individuo specie per l'introduzione di diete sempre più complesse.

Raggiunge una notevole complessità all'età di 9-12 mesi.

Questo Sistema diventa stabile e può adattarsi alle alterazioni ambientali (esposizione ad antibiotici a breve termine e cambiamenti dietetici).

Nell'invecchiamento la minore diversità e il minore adattamento del microbioma può favorire le infezioni ed alterare la funzione di barriera.

Microbioma

WELCOME TO... THE GUT LAB

UOR HOME

Research Home

About our research

Research expertise

Research facilities

Research Review online

Research news

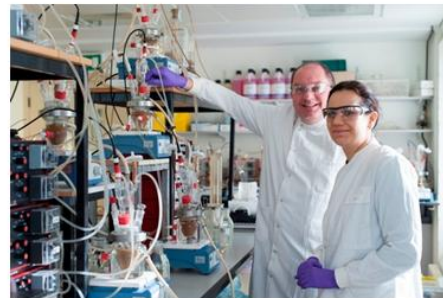
Research Showcase films

Other research films

Our impact

REF 2014

Professor Glenn Gibson and Dr Gemma Walton in the Gut Lab



Listen to Professor Glenn Gibson and Dr Gemma Walton chat about working in the University's smelliest lab!

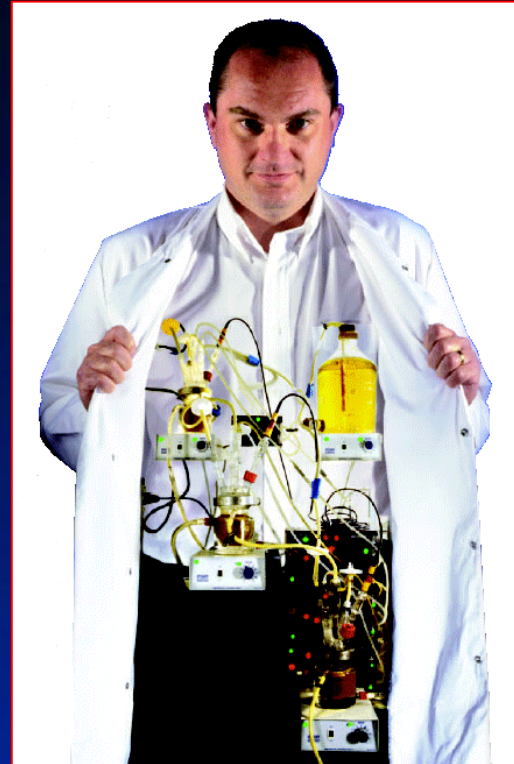
Welcome to the Gut Lab

THINGS TO DO NOW

- ▶ Find out more about research in the Department of Food and Nutritional Sciences
- ▶ Find out about some of the other interesting spaces people use for their research
- ▶ Discover more about our research in Research Review online

Microbioma

Robogut



Modelli di intestino umano

Gibson G. Science in Parliament 2012; 69:33-35

Abbott A. Nature 2004;427:284-6

Microbioma

Significative variazioni del microbioma tra gli individui

Gli individui posseggono una unica “impronta” microbiologica e quindi sono identificabili nell’ambito di una popolazione

Dopo oltre un anno questa “impronta” rimane stabile



Ospedale S. G. Moscati di Avellino 2016

Protective and Aggressive Bacteria in Patients with IBD and Mice with Colitis

Expanded in IBD Potentially inflammatory	Contracted in IBD Potentially protective
Proteobacteria*	Bifidobacterium sp.
Escherichia coli – adherent/invasive*	Groups IV & XIVA Clostridium**
Fusobacterium species	Faecalibacterium prausnitzii**
Ruminococcus gnavus*	Roseburia species
Pasteurellaceae	Suterella species
Veillonellaceae	Bacteroides***
Caudovirales	Saccharomyces cerevisiae
Clavispora lusitaniae	
Kluyveromyces marxianus	
Candida albicans, Candida tropicalis	
Cyberlindnera jadinii	

Documented ability to induce experimental colitis

** Documented ability to ameliorate experimental colitis

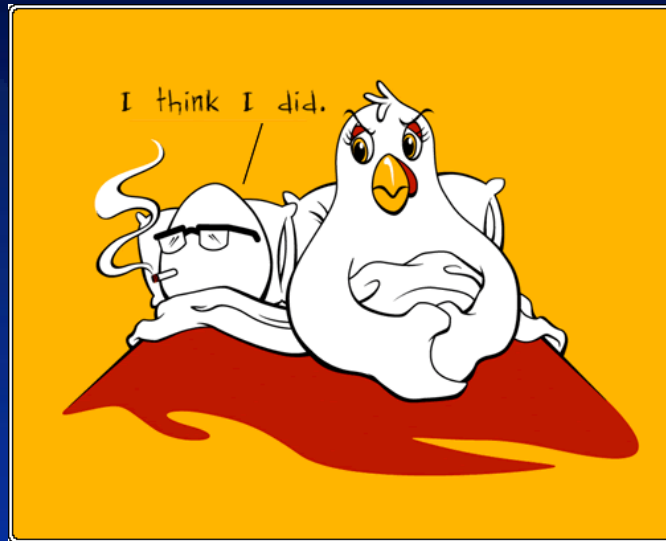
*** A Bacteroides species, B. fragilis, has protective ability in experimental colitis.

Microbioma

Nelle IBD si osserva una variazione del microbiota intestinale

Si osserva una “Disbiosi”

Dilemma “chicken-egg” tra microbioma ed infiammazione



Fecal microbiota transplant



Table. Studies of FMT in Patients With IBD

Study	Disease	Patients (n)	Disease Severity	FMT Delivery	FMT Frequency	Follow-Up
Bennet et al ⁵⁶	UC	1	Severe	Enema	Multiple times	6 months
Borody et al ⁵⁷	UC, CD	2	Active	–	–	1-12 months
Borody et al ⁵⁸	UC	3	In remission	Enema	Daily for 5 days	8-28 months
Borody et al ⁵⁹	UC	6	Severe	Enema	Daily for 5 days	1-13 years
Borody et al ⁶⁰	IBD	3	Refractory disease	Enema	Daily and weekly	1-4 years
Borody et al ⁶¹	UC	1	Relapsing	–	–	–
Vermeire et al ⁵⁰	CD	4	Refractory disease	NJT	3 times within 36 hours	2 months
Kunde et al ⁴²	UC	10	Mild-moderate	Enema	Daily for 5 days	6 weeks
Kellermayer et al ⁶²	UC	4	Refractory disease	Colonoscopy	–	>5 months
Kump et al ⁴⁹	UC	6	Refractory disease	Colonoscopy	Once	1 year
Angelberger et al ⁴⁶	UC	5	Severe	NJT, enema	Daily for 3 days	>1 year
Kao et al ⁶³	IBD	1	Moderate-severe	Colonoscopy	3 times at weeks 0, 4, and 10	2 months
Landy et al ⁶⁴	UC	5	Refractory pouchitis	NGT	Once	4 weeks
Zhang et al ⁶⁵	CD	16	Refractory disease	Gastroscopy	Once	1 month
Suskind et al ⁶⁶	CD	9	Mild-moderate	NGT	Once	6 weeks
Damman et al ⁴⁷	UC	8	Mild-moderate	Colonoscopy	Once	12 weeks
Vaughn et al ⁴⁴	CD	9	Active	Colonoscopy	Once	12 weeks
Suskind et al ⁴³	CD	9	Mild-moderate	NGT	Once	12 weeks
Moayyedi et al ³⁷	UC	75	Active	Enema	Weekly for 6 weeks	7 weeks
Rossen et al ³⁸	UC	37	Mild-moderate	Nasoduodenal	2 times at weeks 0 and 3	12 weeks

CD, Crohn's disease; FMT, fecal microbiota transplantation; IBD, inflammatory bowel disease; NGT, nasogastric tube; NJT, nasojejunal tube; UC, ulcerative colitis.

122 pazienti

45% di remissione

Possibili bias → sottoanalisi → 36% di remissione

CD meglio di RCU

Lopez J. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2016;12:374-9

Colite pseudomembranosa

Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection

Ilan Youngster, MD, MMSc^{1,2,3}; George H. Russell, MD, MSc^{2,4}; Christina Pindar, BA¹; Tomer Ziv-Baran, PhD⁵; Jenny Sauk, MD^{2,6}; Elizabeth L. Hohmann, MD^{1,2}

[\[+\] Author Affiliations](#)

JAMA. 2014;312(17):1772-1778. doi:10.1001/jama.2014.13875.

Text Size: [A](#) [A](#) [A](#)

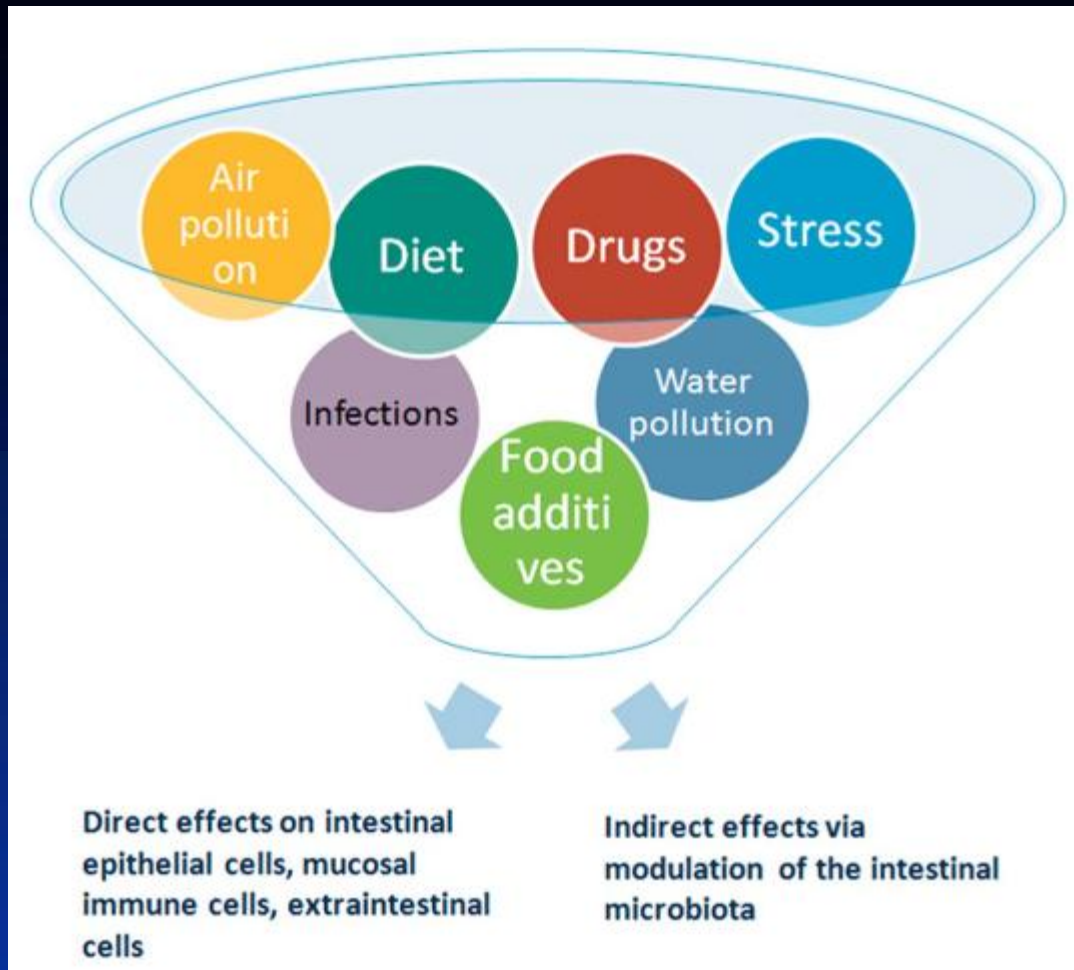
Esposoma

Esposoma è l'insieme delle esposizioni di un soggetto per una vita intera, dal 'pre utero' alla tomba, per così dire.

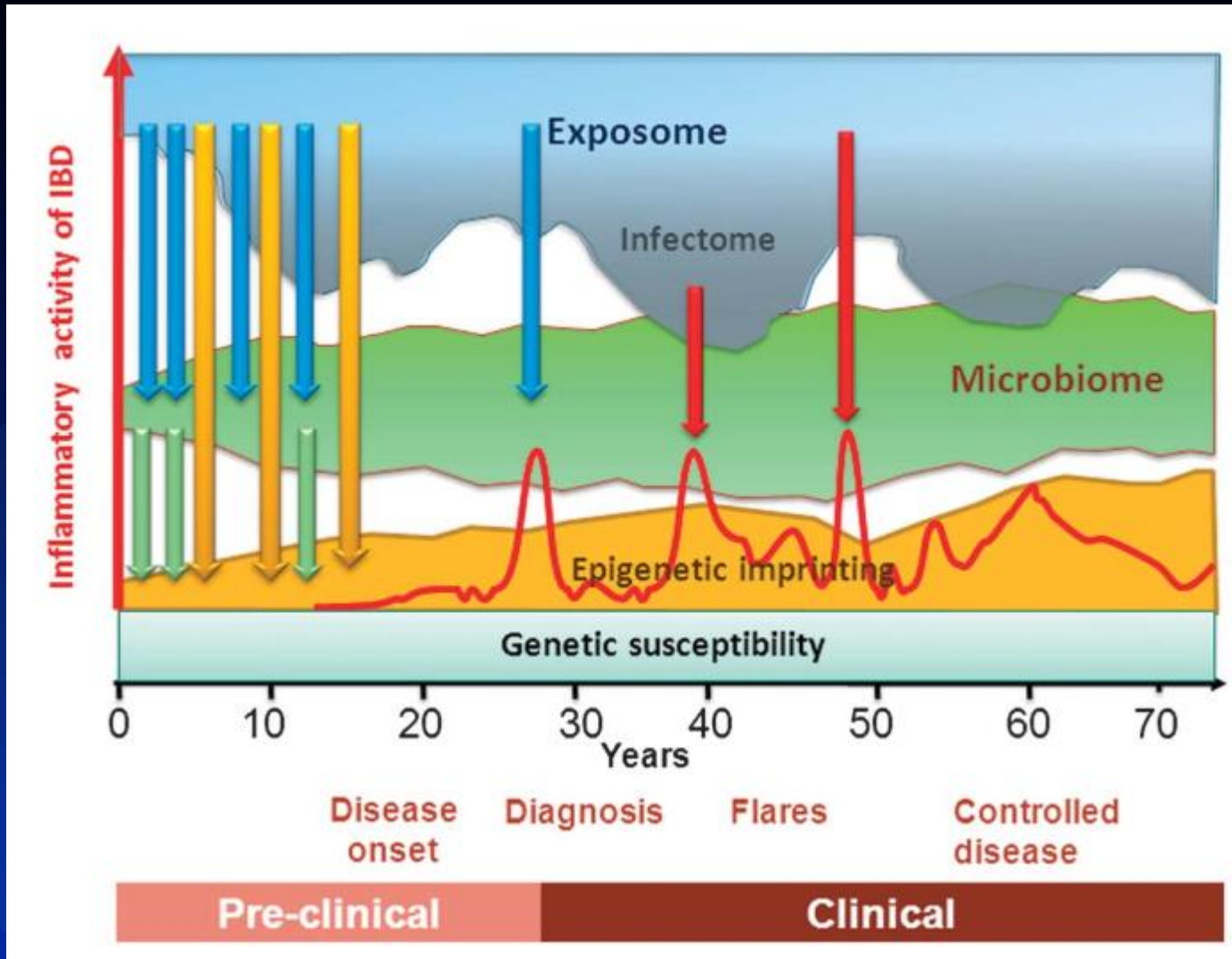
In esso è compresa tutta la storia delle interazioni personali con l'ambiente

- agenti chimici e fisici presenti nell'aria e nell'acqua
- stile di vita
 - alimentazione
 - alcool
 - esercizio fisico
 - fumo
 - stress
 - ecc.

Esposoma



Esposoma nelle MICI



Esposoma nelle MICI

INQUINAMENTO:

L'aumento di 10 volte della densità di inquinanti dell'aria si associa al 40% di aumento del tasso di ospedalizzazioni per MICI (incidence rate ratio, 1.40; CI, 1.31–1.50)

Diagnosi più frequenti nei giovani che vivono in aree con alte concentrazioni di NO₂ (al di sopra dei 3 quintile, OR, 2.31; CI, 1.25–4.28)

DIETA:

Aumentato rischio di RCU con un aumentato introito di acido linoleico. Protettivi gli acidi grassi n-3 polinsaturi

Un metabolita del triptofano contribuisce alla soppressione delle risposte immuni delle cellule dendritiche. In caso di deficienza del recettore aril-idrocarburo vi è aumento delle risposte pro-infiammatorie T17. Alta disponibilità di triptofano induce i lattobacilli a produrre un ligando che induce l'IL22 che è protettivo per l'intestino

Assunzione di fibre (Plantago ovata) determina produzione di acidi grassi a catena breve (butirrato). Nella RCU P. ovata è efficace nel mantenere la remissione come il 5-ASA

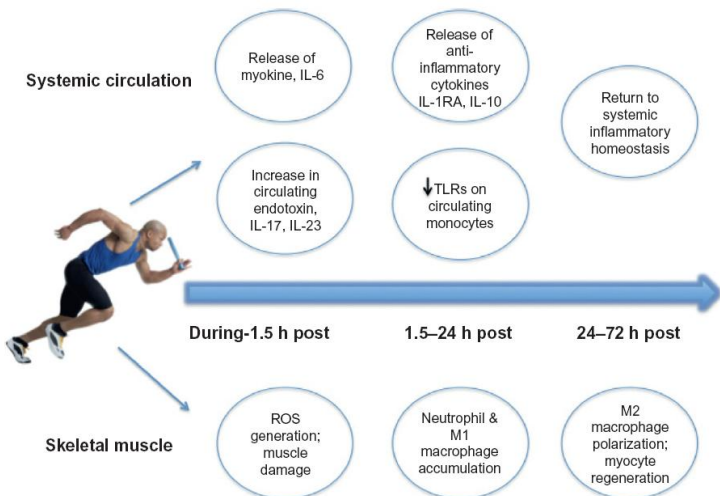


Figure 1 The effects of acute exercise on skeletal muscle and systemic inflammation. *Abbreviations:* IL, interleukin; ROS, reactive oxygen species; TLR, toll-like receptor; ra, receptor antagonist.

Regular physical activity has the potential to improve chronic inflammation.

Exercise has a profound effect on the normal functioning of the immune system. It is generally accepted that prolonged periods of intensive exercise training can depress immunity, while regular moderate intensity exercise is beneficial.

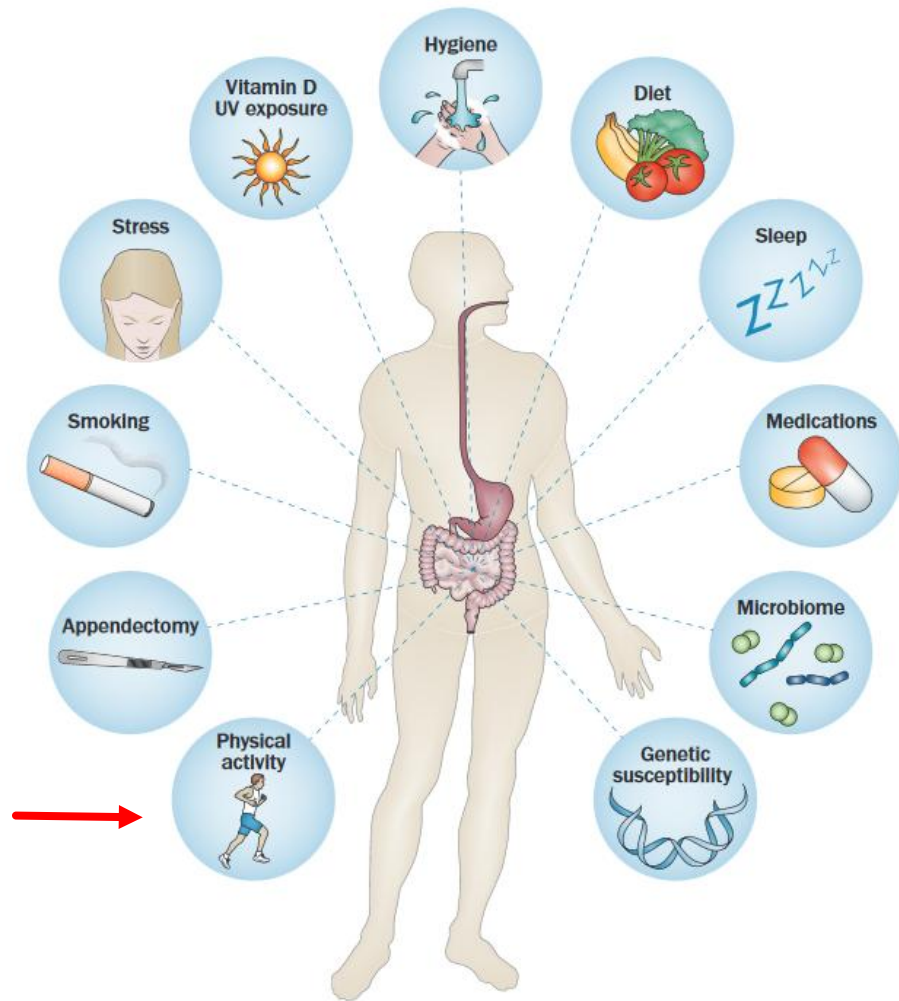


Figure 1 | The interaction between genetics, immunology, environment and microbiome. IBD develops at the intersection of genetic predisposition (leading to immunological abnormalities), dysbiosis of the gut microbiota and environmental influences. None of the risk factors alone are sufficient for development of disease and complex interactions between each factor occurs, leading to development of IBD.

FARMACI:

i contraccettivi orali e i FANS sono le due principali classi di farmaco che possono determinare accensione della malattia. Gli antibiotici (penicilline) influenzano la composizione del microbiota intestinale.

STRESS:

Le MICI non sono malattie psicosomatiche. Fattori psicosociali possono influenzare la severità della malattia e causare riacutizzazioni.

INQUINAMENTO DELL'ACQUA:

Può influenzare l'incidenza delle MICI, la frequenza delle riacutizzazioni, ed il successo della terapia. Sono stati trovati nell'acqua in bottiglia degli antagonisti dei recettori per gli steroidi che possono interferire con il trattamento.

ADDITIVI ALIMENTARI:

L'alluminio come adiuvante nei vaccini, nei cibi trattati, nei deodoranti spray e nei cosmetici può innescare risposte immuni.

STILE DI VITA E FUMO:

Il fumo attivo peggiora il decorso della malattia di Crohn. I fumatori hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare CD ed un decorso più aggressivo di malattia (maggior tasso di chirurgia).

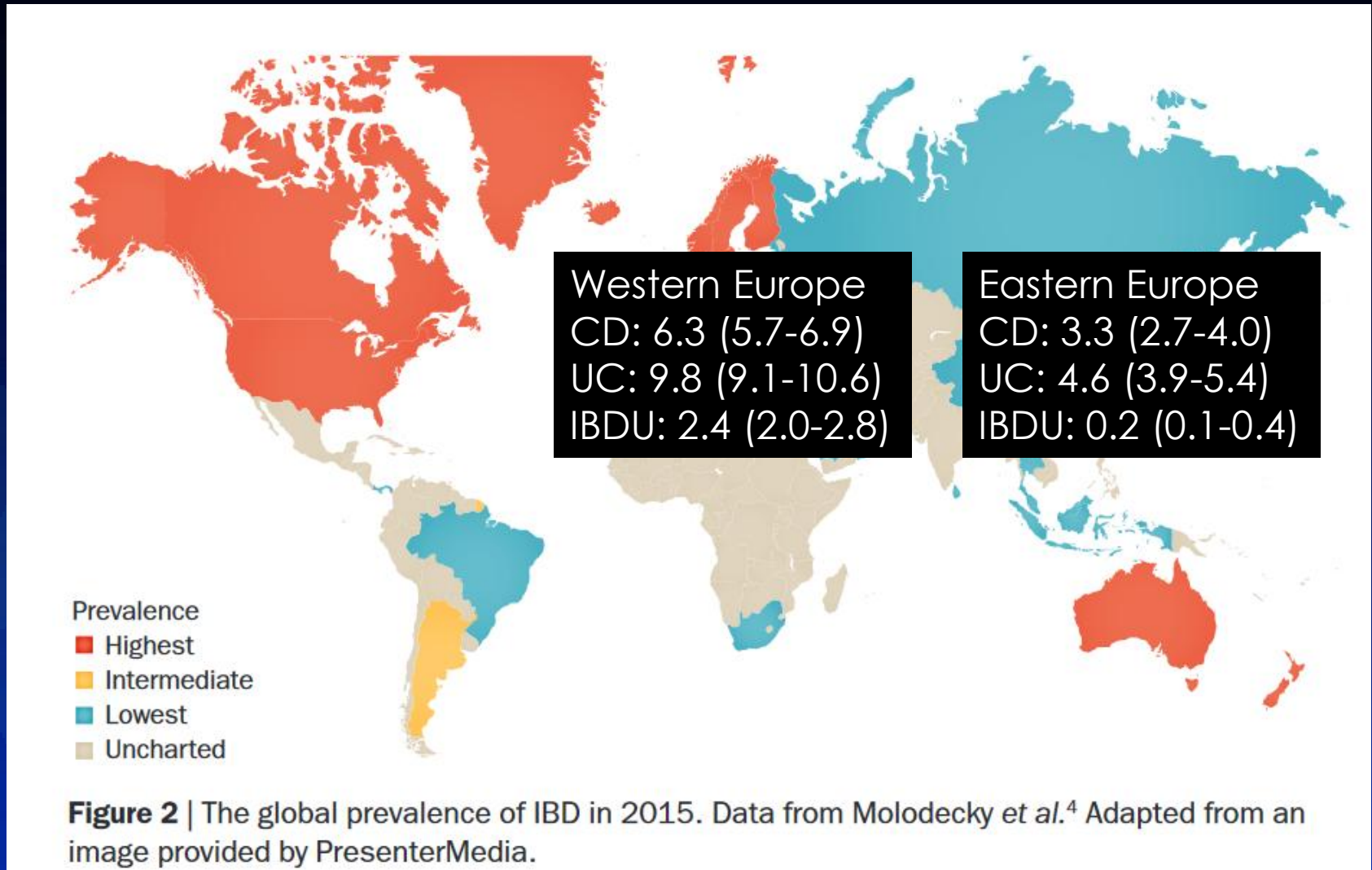
Smettere di fumare aumenta il rischio di sviluppare una UC. Somministrare nicotina non antagonizza gli effetti della cessazione del fumo.

Il fumo influenza la composizione del microbiota intestinale. Smettere di fumare induce un aumento dei Firmicutes e Actinobacteria ed una diminuzione dei Bacteroidetes e Proteobacteria. Questo è un esempio di come un esposoma influenza la composizione del microbiota intestinale portando a variazioni della risposta immune nella mucosa intestinale.

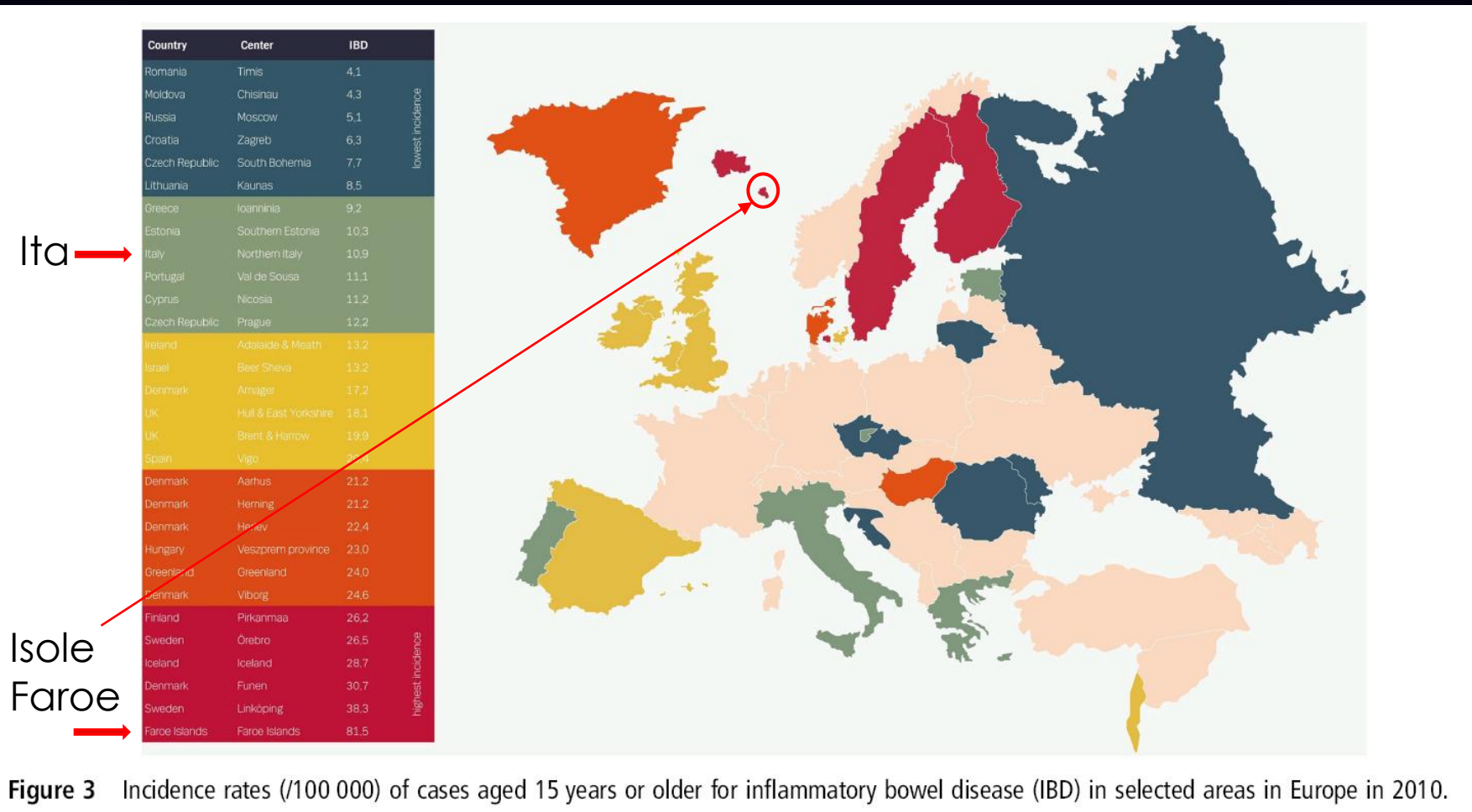
I cambiamenti di stile di vita possono prevenire le recidive (dieta semivegetariana).

Viaggi a certe altitudini e viaggi aerei si associano ad un maggior rischio di riacutizzazioni nei pazienti MICI (probabilmente per ipossia ad un'altitudine di 2000-2500 metri)

Prevalenza delle MICI



Tassi di incidenza delle MICI



Box 4 | Key points on the global burden of IBD

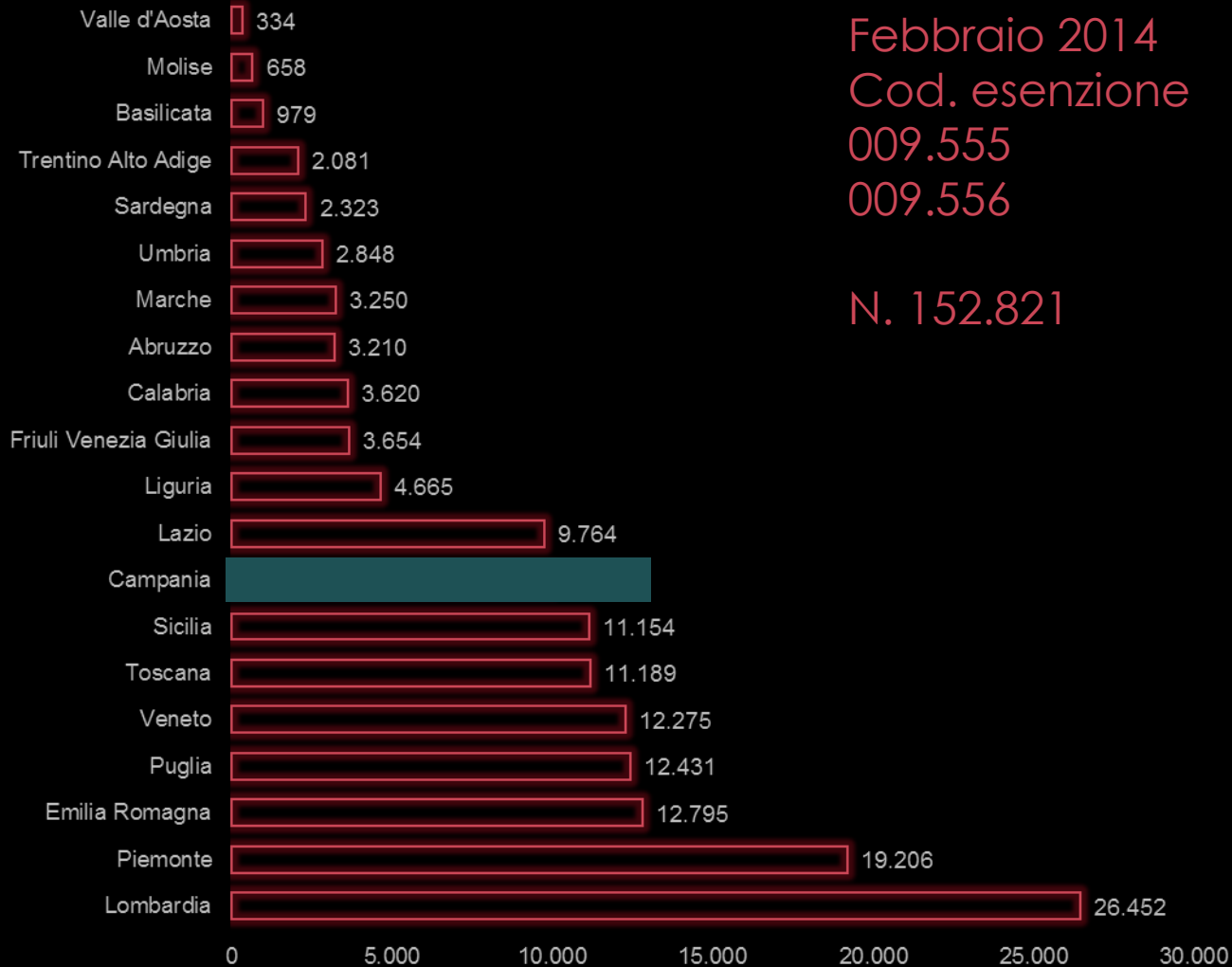
- The prevalence of IBD in the Western world is up to 0.5% of the general population, and IBD is now a global disease
- Compounding prevalence will result in an exponential increase in the number of patients with IBD living in the Western world over the next decade
- In 2025, gastroenterologists in the Western world will be caring for an ageing IBD population with complex comorbidities
- Prevalence of IBD in newly industrialized countries is a fraction of that in the Western world, but the rate of the rise in incidence is steep in newly industrialized countries
- The number of patients with IBD in newly industrialized countries might approximate that in the Western world in 2025 owing to rising prevalence and rapidly growing populations
- In 2025, accessibility, affordability, variation in health-care resources and the cost of biologic agents could strain health-care systems and exacerbate disparity of care across the world



AMICI Onlus

Febbraio 2014
Cod. esenzione
009.555
009.556

N. 152.821





Prevalenza MICI (100.000 ab.)

AMICI Onlus



Prevalenza media di 252
malati ogni centomila abitanti

Popolazione residente al 2011: 60.626.442 (Fonte ISTAT)



Prevalenza MICI (100.000 ab.)

AMICI Onlus

I dati sono sicuramente sottostimati:

1. Si può essere malati ma risultare esenti per altre patologie, per età, per invalidità o per reddito
2. Un buon numero di malati di MICI non fa richiesta di esenzione alla Asl
3. Si può realisticamente sostenere che la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa colpiscono circa 200.000 cittadini italiani

Classificazioni MC




	Roma 1991	Vienna 1998	Montreal 2003/2005	Parigi 2009
Età alla diagnosi		A1: ≤40 anni A2: >40 anni	A1: < 17 anni A2: 17-40 anni A3: > 40 anni	A1a: 0-9 anni A1b: 10-16 anni A2: 17-40 anni A3: >40 anni
Localizzazione	1. Stomaco 2. Digiuno 3. Ileo 4. Colon 5. Retto 6. Anale	SCORE DI ATTIVITÀ CLINICA CDAI HBI SCORE DI ATTIVITÀ ENDOSCOPICA CDEIS SES-CD RUTGEERTS (nella recidiva)		1: Ileo 2: Colon 3: Ileocolon L4 ^{a/b} : Malattia delle alte vie digestive (^a prossimale al Treitz e ^b distale al Treitz e prossimale a 1/3 dell'ileo)
Estensione	Localizzata Diffusa			
Caratteristiche		B2: Stenosante B3: Penetrante	B2: Stenosante B3: Penetrante **p: Malattia perianale	B1: Non stenotante, non penetrante B2: Stenosante B3: Penetrante B2/B3: Penetrante e stenotante, allo stesso tempo o in tempi diversi **p: Malattia perianale
Crescita				G0: Nessun ritardo di crescita G1: ritardo di crescita
Storia chirurgica	Primaria Ricorrente			

*Modificatore di L1-3

**Modificatore B1-3


Linee guida EMA (15/10/2016)

An agency of the European Union



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search [GO](#)

[Search document library](#) 

Follow us: [Twitter](#) [RSS](#) [YouTube](#)

[Home](#) [Find medicine](#) **[Human regulatory](#)** [Veterinary regulatory](#) [Committees](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

[Pre-authorisation](#)
[Post-opinion](#)
[Post-authorisation](#)
[What we publish](#)
[Product information](#)
[Scientific advice and protocol assistance](#)
[Support for early access](#)
[Adaptive pathways](#)
▼ Scientific guidelines
[Search guidelines](#)
[Quality](#)
[Q&A on quality](#)
[Biologicals](#)
[Non-clinical](#)
▼ Clinical efficacy and safety
▶ Alimentary tract and metabolism
[Blood and blood-forming organs](#)
[Blood products](#)
[Cardiovascular system](#)
[Dermatologicals](#)
[Genitourinary system](#)

▶ [Home](#) ▶ [Human regulatory](#) ▶ [Scientific guidelines](#) ▶ [Clinical efficacy and safety](#) ▶ [Alimentary tract and metabolism](#)

Clinical efficacy and safety: alimentary tract and metabolism

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

The European Medicines Agency's scientific guidelines on the clinical evaluation of human medicines used in conditions affecting the gut and metabolism help medicine developers prepare marketing authorisation applications

If you have comments on a document which is open for consultation, use the [form for submission of comments on scientific guidelines](#).

Please submit your comments to the following email address: gastroenterologydgsecretariat@ema.europa.eu.

For a complete list of scientific guidelines currently open for consultation, see [Public consultations](#).

Guidelines

- ▶ [Clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease](#)
- ▶ [Clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic constipation](#)
- ▶ [Clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus](#)
- ▶ [Clinical evaluation of medicinal products used in weight control](#)
- ▶ [Clinical evaluation of medicinal products used in weight control - addendum on weight control in children](#)
- ▶ [Development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis](#)
- ▶ [Evaluation of drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease \(GORD\)](#)
- ▶ [Evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome](#)

Related content

- ▶ [Scientific guidelines on clinical efficacy and safety](#)
- ▶ [Scientific guidelines](#)



160 **6. Assessment of efficacy**

161 **6.1. Methods to assess efficacy criteria**

CDAI

162 A new drug intended for the treatment of CD is expected to provide symptomatic relief to the patient
163 based on a documented effect on the inflammatory process. The latter element is considered essential,
164 as there is evidence that lack of control of inflammation even in the presence of control of symptoms is
165 correlated with poor long-term outcome.

166 While Crohn's Disease Activity Index (CDAI), combining both patient reported data and surrogate
167 markers of inflammation, has previously been used extensively in clinical trials in CD, both reliability
168 and validity of this index has been questioned. The reproducibility of the CDAI may be limited, as
169 significant inter-observer variability even in the hands of experienced clinicians has been observed.
170 Furthermore, many of the components of the CDAI are subject to interpretation and may be biased.
171 Consequently, the use of this index as a primary endpoint for future studies is discouraged.

Affidabilità?

Validità?

Riproducibilità?

Soggettività?

181 Mucosal inflammation should be evaluated by endoscopy and/or imaging studies (e.g. MRE). The grade
182 of mucosal inflammation should be evaluated by a validated scale, e.g. CDEIS (CD Endoscopic Index of
183 Severity) or SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD). Surrogate markers of inflammation, such as
184 CRP and faecal calprotectin are considered supporting but cannot replace direct evaluation of
185 inflammation.

CDEIS/SES-CD



CLASSIFICAZIONE RCU

Table 2 Montreal classification

Extent			
E1	Ulcerative proctitis	SCORE DI ATTIVITÀ CLINICA	proximal extent of (junction)
E2	Left sided UC (colorectum distal to the	MAYO score parziale	
E3	Extensive UC (colorectum proximal to the	MAYO score totale	
		SCCAI	
		Etc.	

SCORE DI ATTIVITÀ ENDOSCOPICA
MAYO endoscopico
UCEIS
etc

Indici di attività clinica per RCU

Table 2 Clinical activity indices for ulcerative colitis.

Parameter	Index						
	Truelove-Witts 1955 Oxford	Powell-Tuck 1978 St Marks' Hospital	Schroeder 1987 Mayo Clinic	Sutherland 1987 Calgary	Rachmilevitz 1989 Tel Aviv	Seo 1992 Fukuoka	Walmsley 1998 London
Score range	Mild-severe	0-24	0-12	0-12	0-29	70-300	0-20
Bowel frequency	X	X	X	X	X	X	X
Urgency	-	-	-	-	-	-	X
Stool consistency	-	X	-	-	-	-	-
Blood in stools	X	X	X	X	X	X	X
Abdominal pain	-	X	-	-	X	-	-
General well-being	-	X	-	X	-	-	X
Anorexia	-	X	-	-	-	-	-
Nausea/vomiting	-	X	-	-	-	-	-
Extraintestinal signs	-	X	-	-	X	-	X
Abdominal tenderness	-	X	-	-	-	-	-
Fever	X	X	-	-	X	-	-
Tachycardia	X	-	-	-	-	X	-
Anemia	X	-	-	-	X	X	-
Erythrocyte sedimentation rate	X	-	-	-	X	X	-
Physician's global assessment	-	-	X	-	X	-	-
Sigmoidoscopy	-	X	X	X	-	-	-



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

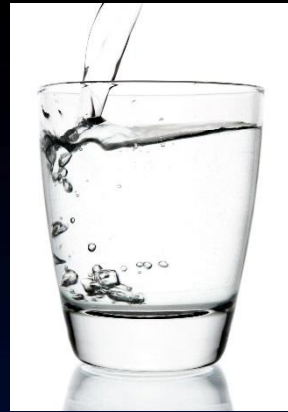
1 21 July 2016
2 CHMP/EWP/18463/2006 Rev. 1
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 **Guideline on the development of new medicinal products**
5 **for the treatment of Ulcerative Colitis**
6 Draft

152 Symptomatic relief should be evaluated by patient related outcomes (PRO). There are a number of
153 clinical indices, e.g. SCCAI (simple clinical colitis activity index) mainly including patient reported
154 symptoms. Whereas these may be used provided that they are adequately validated, this guideline
155 recommends the further development and validation of PRO instruments for the use as primary
156 outcome parameter in clinical trials in UC. Such an instrument should include clinically important signs
157 and symptoms of UC, e.g. increased stool frequency and rectal discharge of blood. An instrument to be
158 used as primary outcome measure in pivotal clinical trials in UC should be completely and rigorously
159 validated.

160 Whereas symptomatic relief is best evaluated by patient reported outcomes, the effect on the
161 inflammatory process as such should be evaluated directly by endoscopy. A number of different indices
162 have been used for grading endoscopic disease activity. UCEIS (UC endoscopic index of severity) and
163 the endoscopic part of the Mayo score appear to be the best, albeit not fully, validated scores.

Effetto placebo



Nei trial con pazienti RCU attivi, per il placebo la percentuale di remissione è di circa il 10% mentre quella di risposta è di circa il 30%.

Questi tassi sono indipendenti dagli endpoint. La risposta al placebo è maggiore nei trial con un numero maggiore di visite (più di tre).

Ilnyckyj A. *Gastroenterology* 1997;112:1854-8

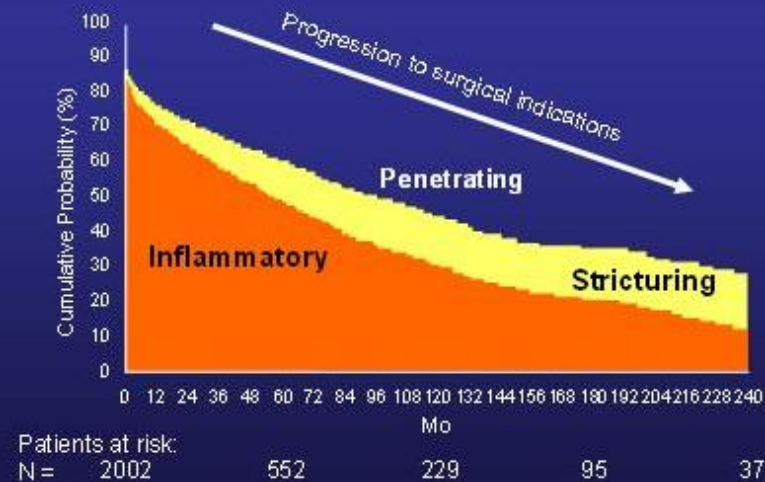
Gli sperimentatori tendono a sopravvalutare la severità endoscopica, quindi aumentando la risposta al placebo.

D'Haens G. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016;S553–S559

ANDAMENTO CLINICO DELLA MC

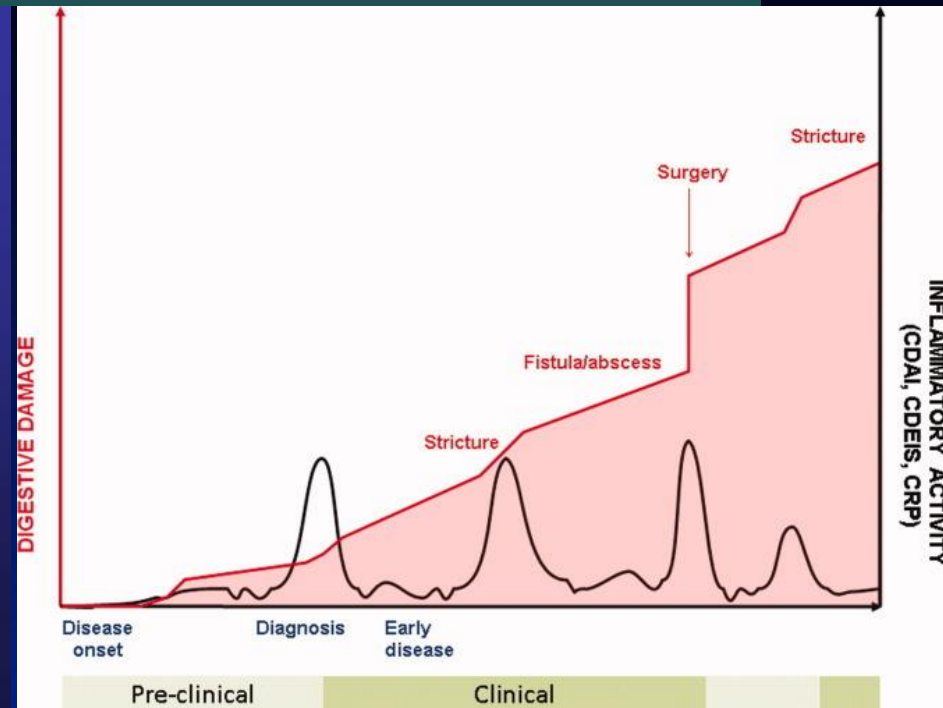
Progression of digestive damage and inflammatory activity in a real or theoretical model of patients with CD

Long-Term Evolution of Disease Behavior in Crohn's Disease



Adapted with permission from Cosnes J et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244

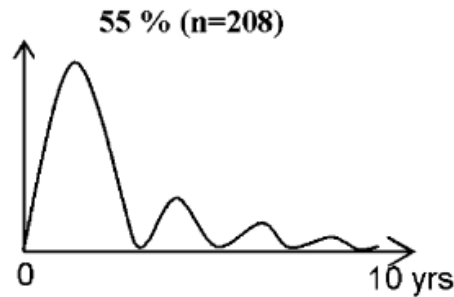
Cosnes J. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244



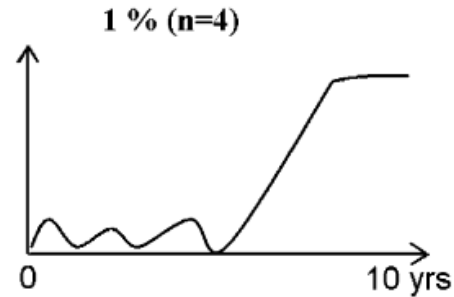
Pariente B. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22

Le stenosi del lume intestinale (il 30% dei pazienti con MC) sono la conseguenza dei processi di riparazione delle lesioni infiammatorie, con evoluzione fibrotica cicatriziale. In circa un terzo dei pazienti con MC si sviluppano ascessi o fistole perianali.

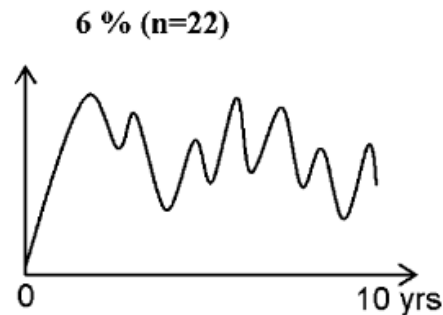
ANDAMENTO CLINICO DELLA RCU



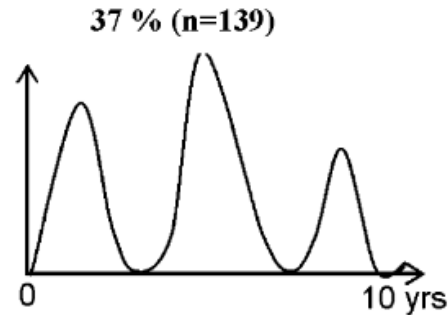
Curve 1: Remission or mild severity of intestinal symptoms after initial high activity



Curve 2: Increase in the severity of intestinal symptoms after initial low activity



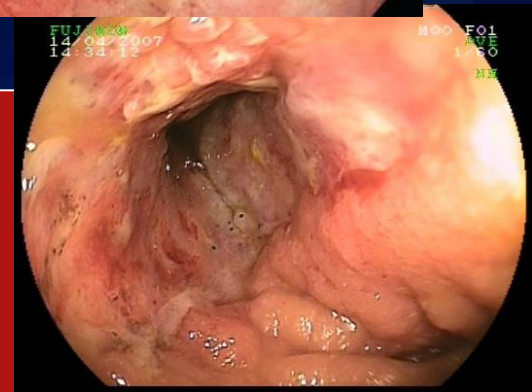
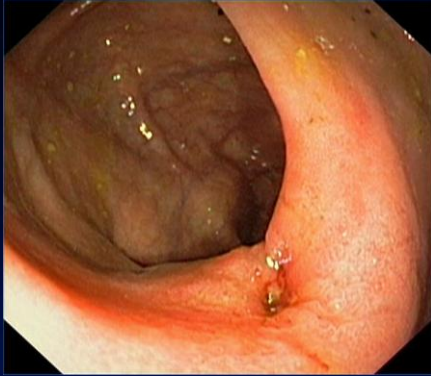
Curve 3: Chronic continuous symptoms



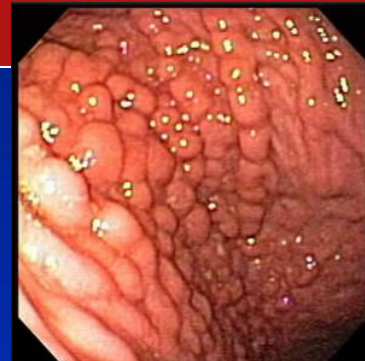
Curve 4: Chronic intermittent symptoms

Figure 1. Four predefined curves, depicting different courses of ulcerative colitis from diagnosis to 10 years' follow-up. N = the number of non-operated patients ($n=379$) reporting on each of them. Data were missing for six patients (1%).

Endoscopia nella Malattia di Crohn



Il retto è di solito risparmiato
La malattia ileale è comune
È una malattia segmentaria (lesioni a salto)
La parete intestinale è ispessita con fibrosi
Acciottolato
Pseudopolipi meno comuni rispetto alla CU
Ulcere aftoidi, profonde e lineari, ulcere fissuranti



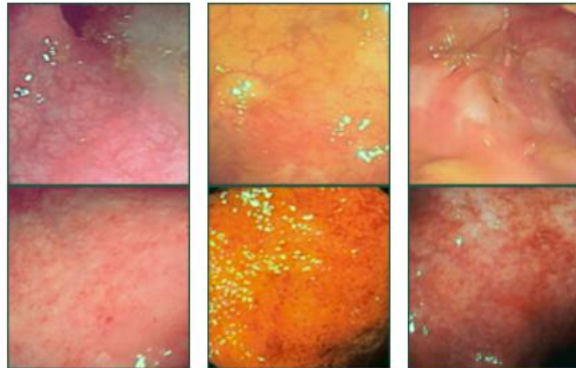
Endoscopia nella Rettocolite Ulcerosa

MAYO ENDOSCOPIC

VALUTAZIONI ENDOSCOPICHE

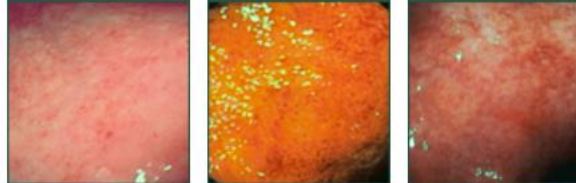
Mayo 0

mucosa normale o esiti di guarigione



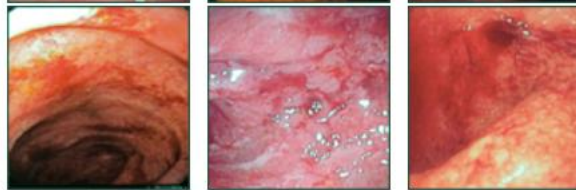
Mayo 1

attività lieve (eritema, reticolo vascolare diradato/distorto, lieve friabilità da contatto)



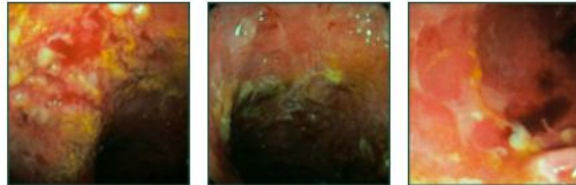
Mayo 2

attività moderata (eritema marcato, reticolo vascolare non riconoscibile, rilevante fragilità da contatto, erosioni)

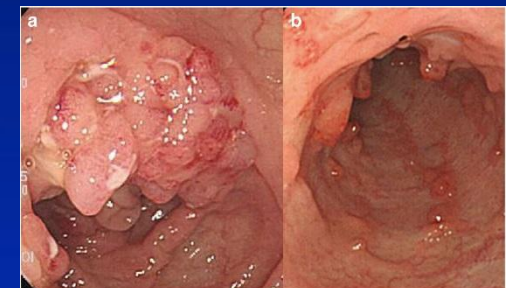


Mayo 3

attività grave (sanguinamento spontaneo, ampie ulcerazioni)



Il retto è sempre interessato
Progressione continua della malattia dal retto fino al cieco
Ileite da reflusso
Flogosi limitata alla mucosa e sottomucosa
Pseudopolipi più comuni rispetto alla MC



MICI: RICORDI DI ANATOMIA PATOLOGICA



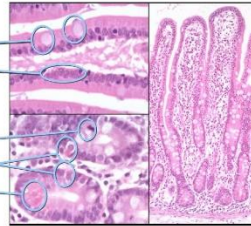
Elementi di una adeguata biopsia della mucosa

- La biopsia a pieno spessore con la muscularis mucosae preserva l'architettura ghiandolare
- L'inclusione della sottomucosa facilita la diagnosi di vasculite e amiloidosi
- Il corretto orientamento permette di valutare le alterazioni dei villi e delle cripte

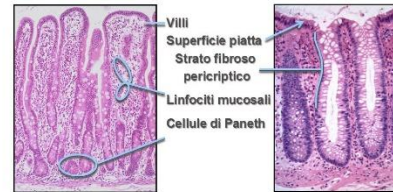


Tipi cellulari delle cripte epiteliali normali

- Cellule goblet
- Cellule colonnari assorbitive
- Cellule proliferative
- Cellule enteroendocrine
- Cellule di Paneth



Istologia normale della mucosa

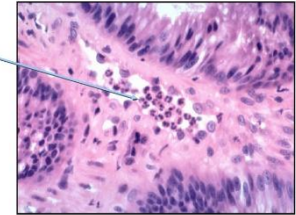


Piccolo Intestino

Colon / Retto

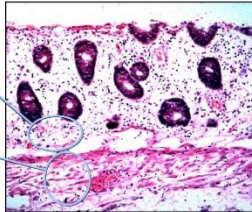
Infiammazione acuta

Marginazione dei neutrofilii lungo l'endotelio dei capillari per poi infiltrare la lamina propria



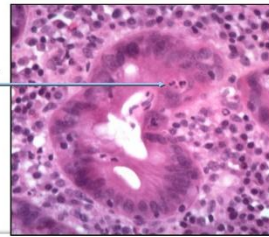
Atrofia mucosale

- Perdita di cripte
- Separazione della base della cripta dalla muscularis mucosae (foreshortening)
- Iperplasia della muscularis mucosae



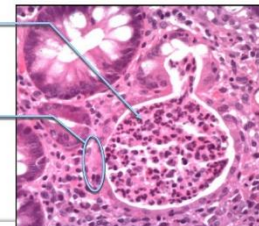
Infiammazione cronica: la criptite

Alterazione della Cripta con infiltrazione epiteliale dei neutrofilii



Infiammazione cronica: l'ascesso criptico

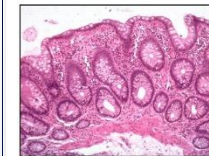
- I neutrofilii si accumulano ed espandono il lume ghiandolare
- Le cellule epiteliali sono alterate: citoplasma eosinofilo, perdita di mucina ed apoptosi



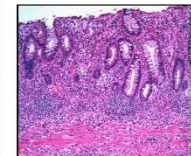
Infiammazione cronica

Mucosa colonica normale

Infiammazione cronica



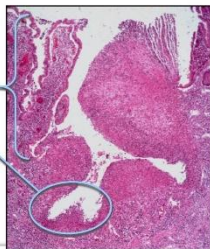
Scarso numero di linfociti e plasmacellule



Aumentato numero di linfociti e plasmacellule

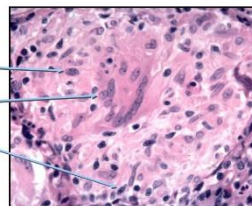
Ulcerazione della mucosa

- Perdita di mucosa a pieno spessore
- Esteso essudato e tessuto di granulazione
- Ulcerazione tipica delle MICI attive e dell'ischemia



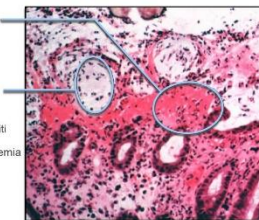
Infiammazione cronica: il granuloma

- Istiociti mononucleari
- Cellule giganti multinucleate
- Linfociti periferici



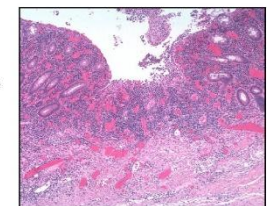
Erosione della mucosa

- Perdita dell'epitelio di superficie, delle cripte superficiali e della lamina propria esterna
- Frammenti essudativi
- Tessuto di granulazione
- Alterazioni comuni alle coliti autolimitanti, alla colite pseudomembranosa, ischemia e MICI precoci



Erosioni aftoidi

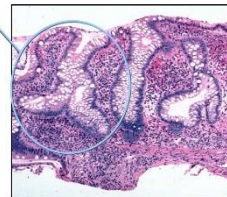
- Erosioni separate 'arrotondate' simili alle lesioni mucosali della malattia di Behçet's



- Questo tipo di erosione è tipico della malattia di Crohn e di alcune coliti infettive

Distorsione dell'architettura delle cripte

La ramificazione, la distorsione della forma e l'alterazione dell'asse delle cripte deriva dalla neoproliferazione dopo il danno e la distruzione della membrana basale (sequela dell'erosione o dell'ulcerazione)



Istologia normale della mucosa



Villi

Superficie piatta

Strato fibroso
pericriptico

Linfociti mucosali

Cellule di Paneth

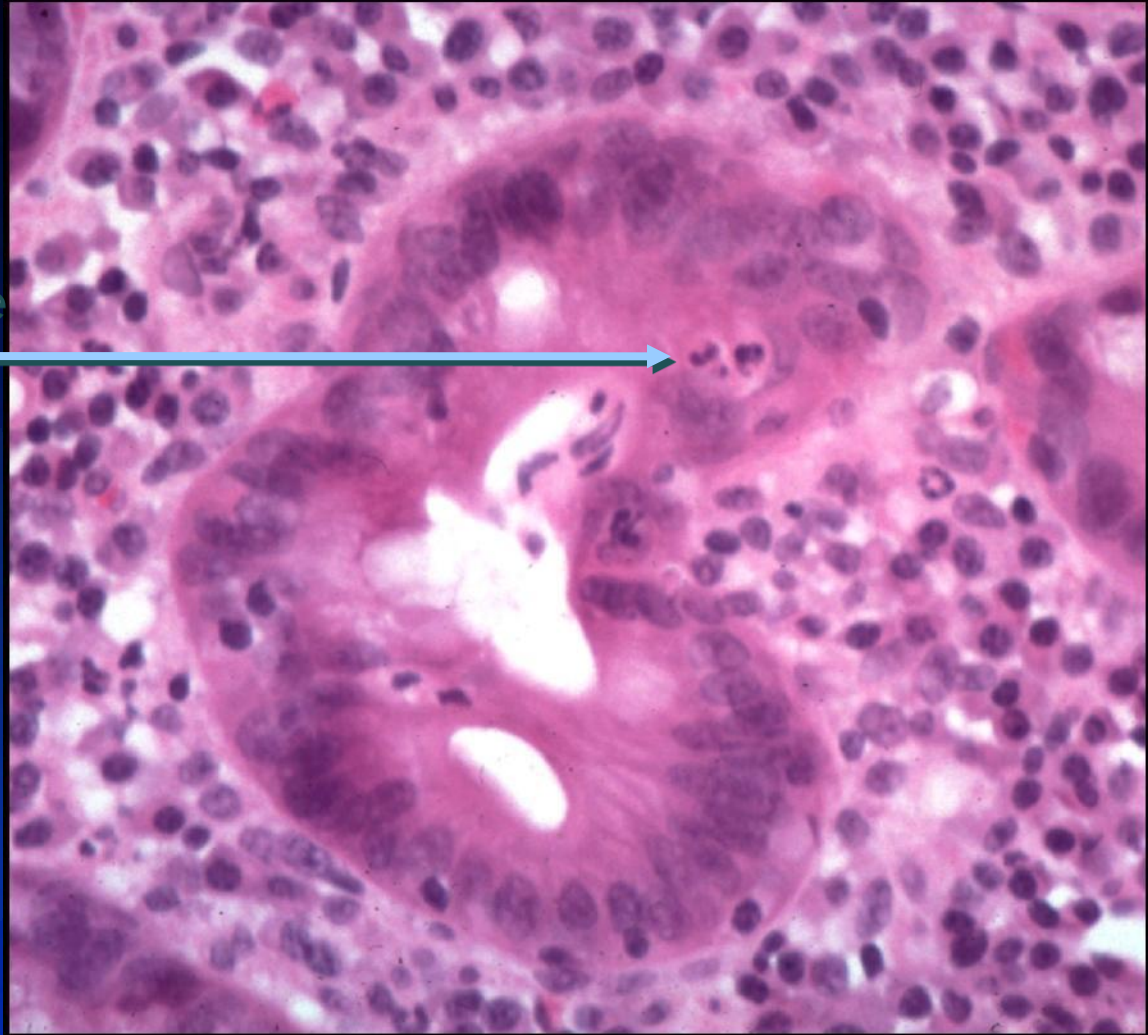
Piccolo Intestino



Colon / Retto

Infiammazione cronica: la criptite

Alterazione della
Cripta con infiltrazione
epiteliare dei
neutrofili



Infiammazione cronica: l'ascesso criptico

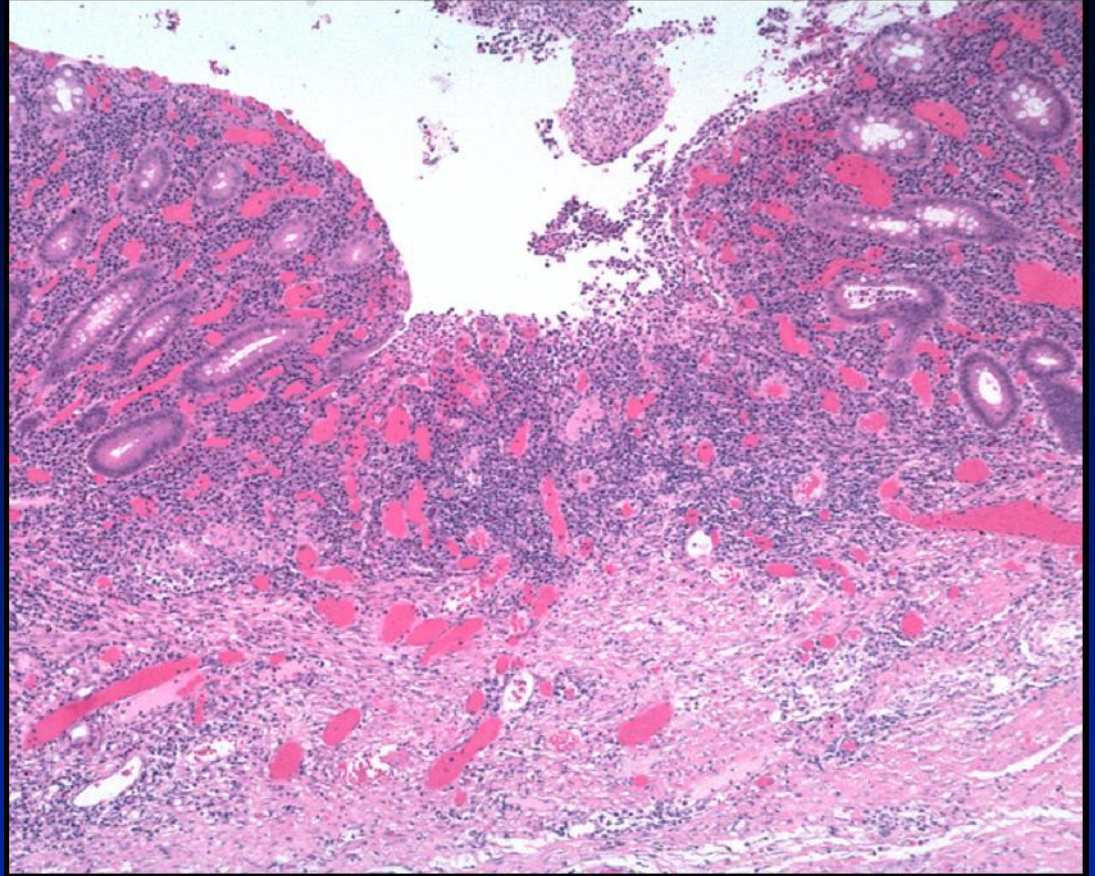
- I neutrofili si accumulano ed espandono il lume ghiandolare
- Le cellule epiteliali sono alterate: citoplasma eosinofilo, perdita di mucina ed apoptosi



Erosioni aftoidi

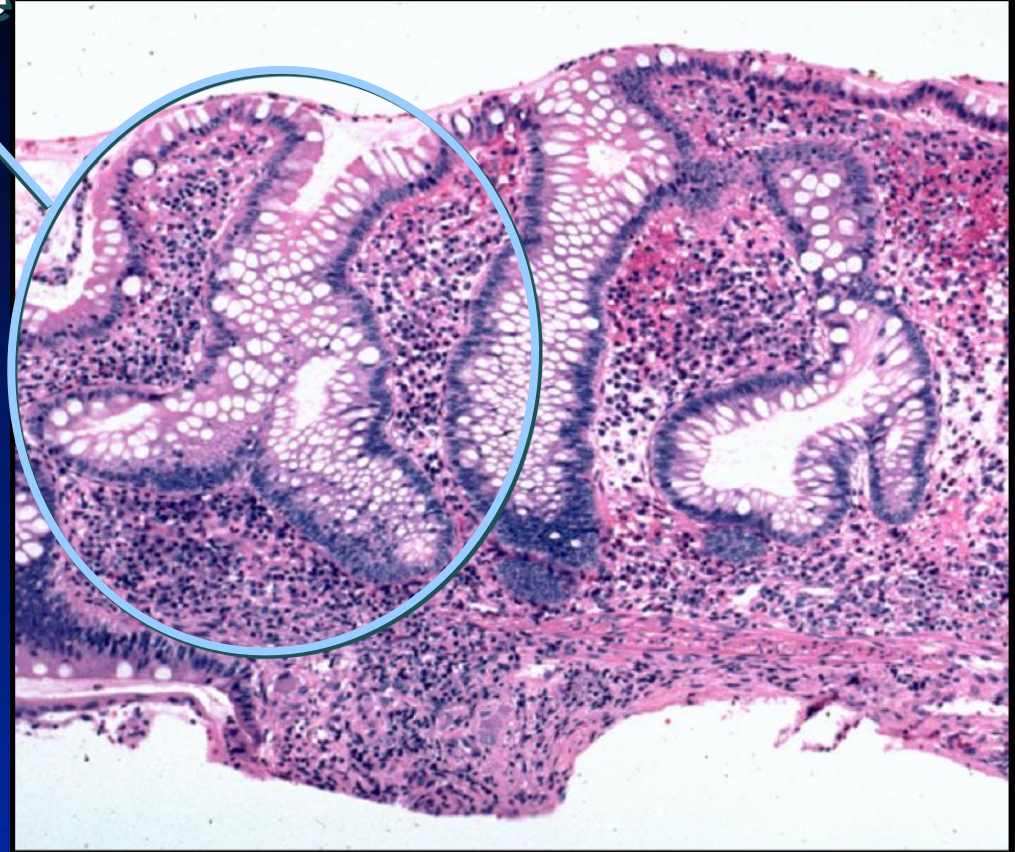
- Erosioni singole, 'arrotondate' simili alle lesioni mucosali della malattia di Behçet's

Questo tipo di erosione è tipico della malattia di Crohn e di alcune coliti infettive



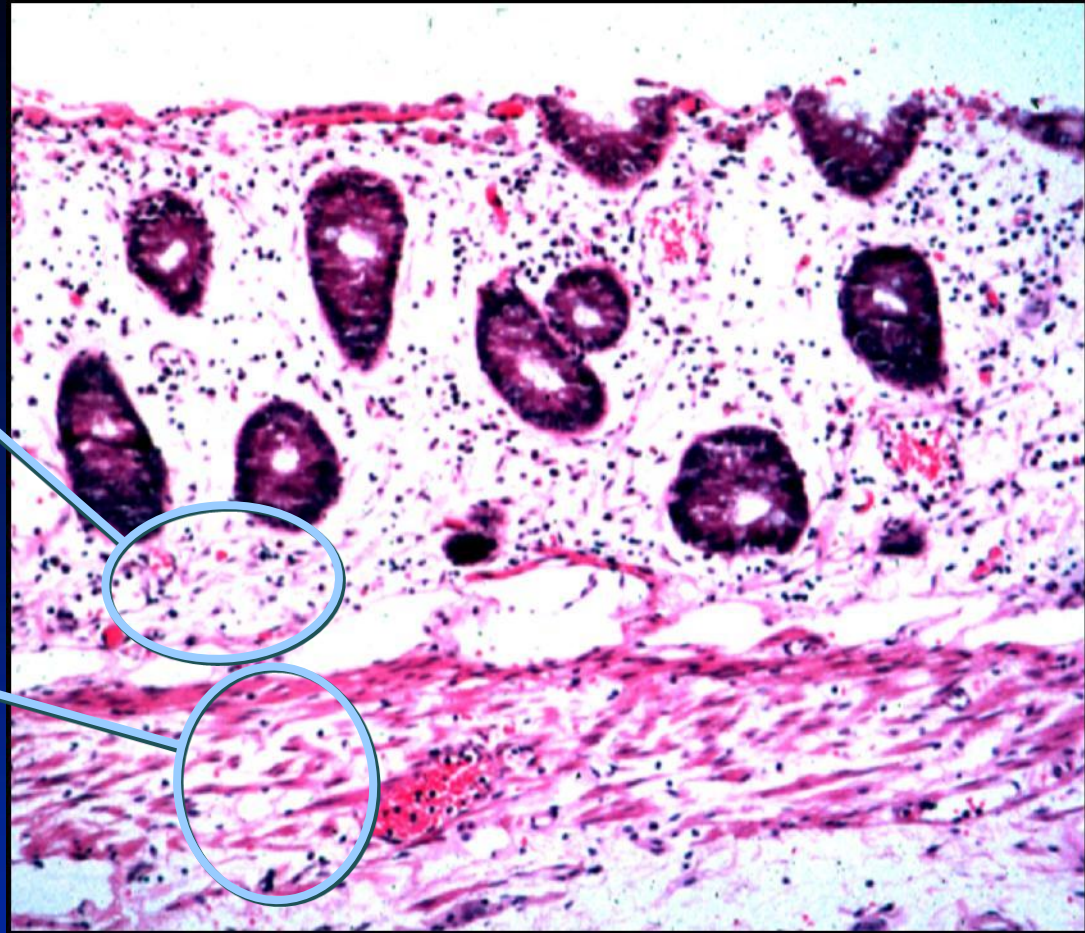
Distorsione dell'architettura delle cripte

La ramificazione, la distorsione della forma e l'alterazione dell'asse delle cripte deriva dalla riepitelizzazione dopo il danno e la distruzione della membrana basale (**sequele dell'erosione o dell'ulcerazione**)



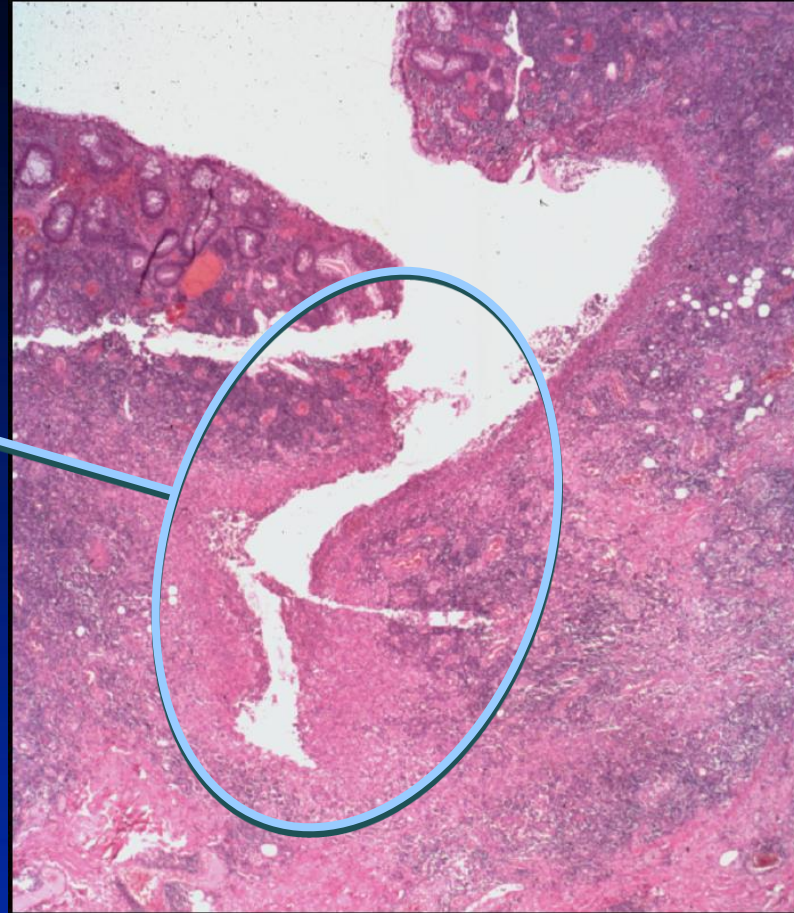
Atrofia mucosale

- Perdita di cripte
- Separazione della base della cripta dalla muscularis mucosae (*foreshortening*)
- Iperplasia della muscularis mucosae



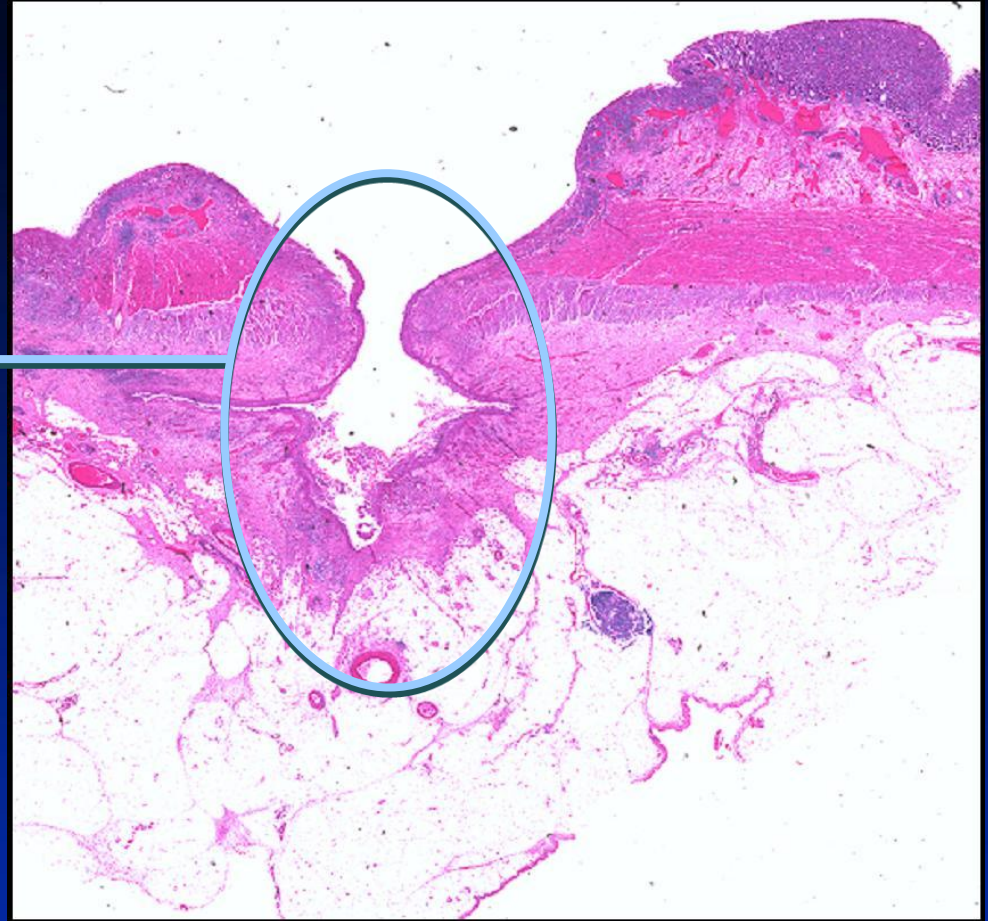
Ulcere fissuranti nella MC

- ▶ Le ulcere dividono la mucosa senza sottominare la mucosa adiacente
- ▶ Le fissurazioni si estendono perpendicolari alla superficie mucosale



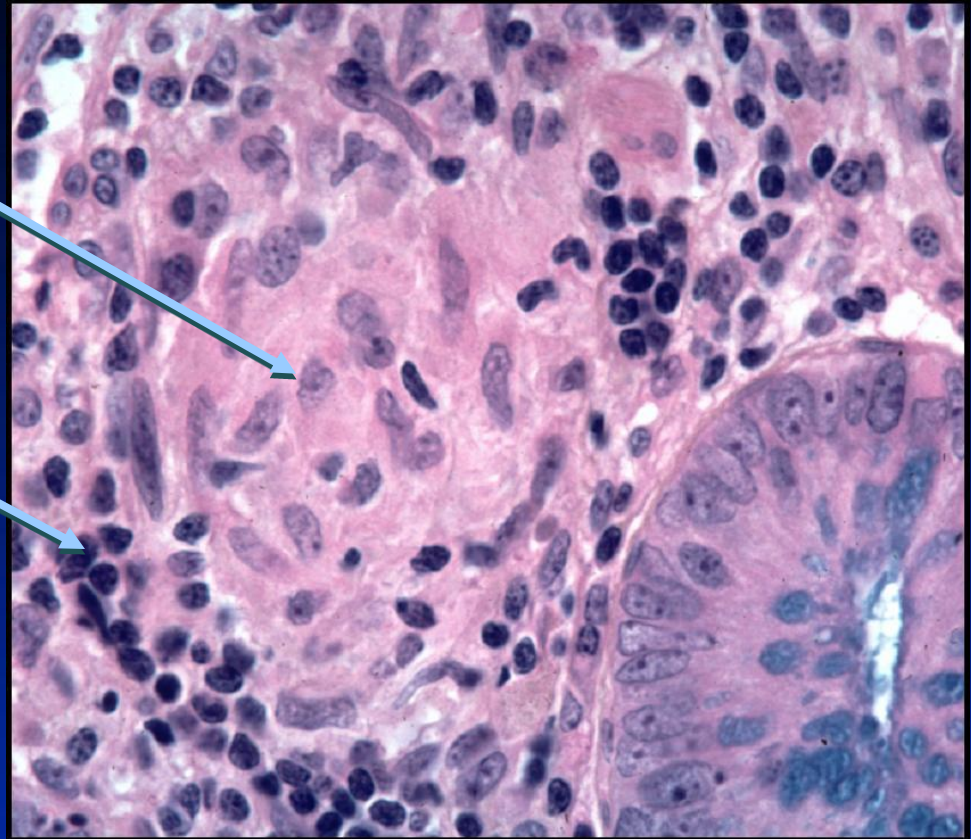
Ulcere fissuranti nella MC

- ▶ Le ulcere dividono la sottomucosa e le strutture profonde senza sottominare la mucosa adiacente
- ▶ Le fissurazioni si estendono perpendicolarmente alla superficie mucosale



Il granuloma nella MC

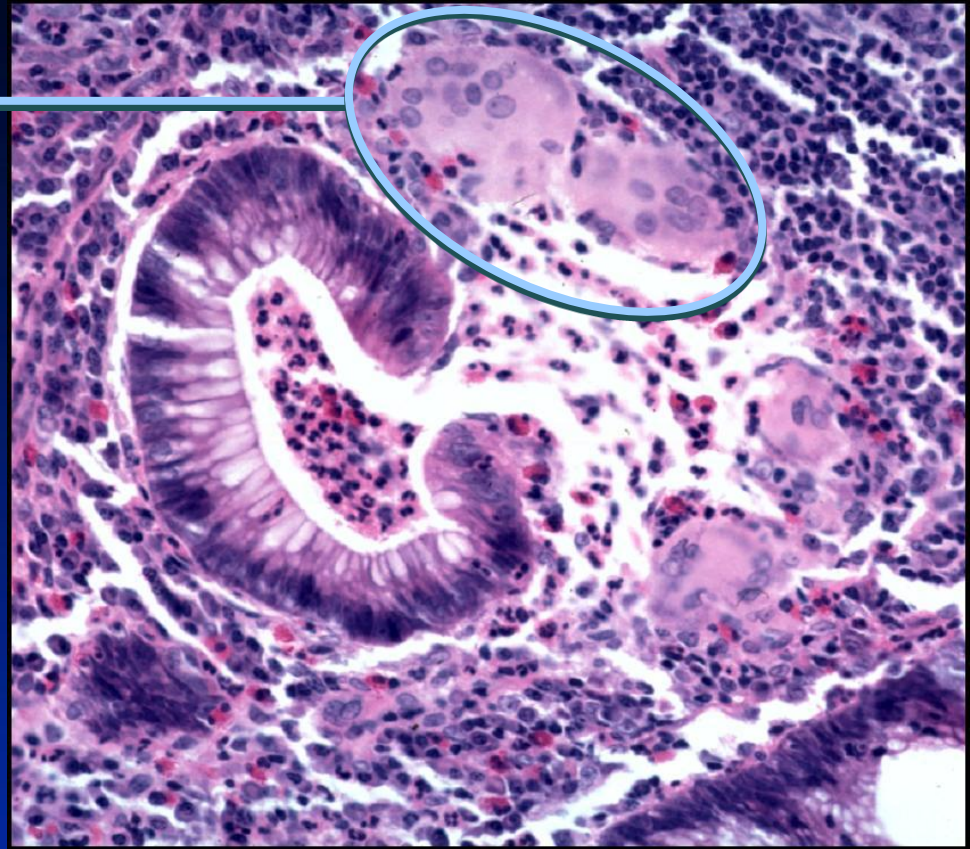
- ▶ I granuloma non sono necrotizzanti e consistono di
 - ▶ Istiociti epitelioidi
 - ▶ linfociti
- ▶ Possono essere assenti le cellule multinucleate
- ▶ Solo il 40-60% dei campioni di malattia di Crohn presenta granulomi



Granulomi mucinici e danno delle cripte

- ▶ Piccoli granuloma possono essere presenti vicino alle cripte alterate

Questi “granulomi mucinici” possono essere presenti nella RCU e nella MC



Grazie per l'attenzione



Statua bronzea di Castore che presidia l'ingresso del Palazzo Reale di Torino