



**Titolo dello studio: “La storia naturale della Rettocolite Ulcerosa in età pediatrica e in età adulta”.**

**Acronimo di studio: SIGENP/IGIBD**

**Versione del protocollo: 2**

**Data: 9/11/2021**

**Sponsor: Gruppo Italiano per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IG-IBD)**

**Confidenziale**

Le informazioni fornite in questo documento sono strettamente confidenziali e sono destinate esclusivamente alla ricerca clinica. Non è consentita la riproduzione o la divulgazione del presente documento - in tutto o in parte - a soggetti non associati alla ricerca clinica o al suo utilizzo per qualsiasi altro scopo senza il previo consenso scritto dello sponsor.



## **RUOLI E RESPONSABILITA'**

### **Dipartimento:**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli.

### **Ricercatore Principale (Centro coordinatore):**

-Prof. Erasmo Miele, Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia.

-Prof.ssa Fabiana Castiglione, Professore Associato presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Gastroenterologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia.

### **Co- Investigatori del centro della Federico II:**

-Dr. Massimo Martinelli, MD, PhD, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

-Dr. Maria Teresa Fioretti, MD, Specializzanda, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia



## **Premesse scientifiche**

La colite ulcerosa (CU) è una condizione infiammatoria cronica recidivante del colon, che, nella forma classica, si estende, in misura variabile, ed in modo continuo dal retto in senso caudo-craniale. Circa il 15-20% di tutte le CU esordisce in età pediatrica e la sua incidenza varia dall'1 al 4/100.000/anno nel Nord America ed in Europa (1). La CU pediatrica mostra, sin dalla diagnosi, un fenotipo frequentemente esteso e severo ed una progressione più rapida rispetto alla CU insorta in età adulta (2- 5).

Già nel 2008, Van Limbergen et al (2), confrontando una coorte di bambini ed adulti con CU, riportava che il 74,5% dei pazienti pediatrici presentava diagnosi di colite estesa, basata sulla classificazione di Montreal, con un incremento percentuale al follow-up pari all'82,2%, significativamente più alto rispetto ai pazienti adulti con CU (47%) (2). Tale riscontro mostra analogie con i più grandi dati di coorte pediatriche derivanti dal registro Eurokids (6), con presenza di diagnosi di colite estesa o pancolite (basata sulla classificazione di Parigi) in quasi il 78% dei bambini con CU.

La storia naturale della CU è caratterizzata da imprevedibili e ricorrenti fasi di riacutizzazione sintomatologica, che avvengono approssimativamente in circa il 28% dei bambini e 15% degli adulti (7). Essendo l'estensione di malattia associata alla severità di malattia non è sorprendente che bambini affetti da CU presentino nel 23% un episodio di colite severo (acute severe colitis, ASC) entro i primi due anni di malattia (8) ed il 28% una ospedalizzazione entro 3 anni dalla diagnosi, con percentuali quasi doppie rispetto a quelle riportate nell'adulto (7).

Fino al 2011 le raccomandazioni per il trattamento della ASC pediatrica venivano largamente estrapolate dall'adulto. Tuttavia, la gestione del bambino con ASC pone problematiche per alcuni aspetti più complesse, in particolare in riferimento al profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati, al coinvolgimento del normale sviluppo fisico e psicologico e all'outcome a lungo termine della chirurgia. Pertanto, le linee guida ECCO-ESPGHAN, nel 2011 e successivamente revisionate nel 2018, hanno fornito raccomandazioni utili per la gestione della ASC in età pediatrica (9,10). Come nell'adulto, i corticosteroidi rappresentano il trattamento di prima linea; tuttavia, da una revisione sistematica presente in letteratura, emerge che il tasso di refrattarietà agli steroidi nei bambini con ASC risulta pari al 34 % (11), leggermente superiore al 29% negli adulti (12).

Risulta essenziale non prolungare il trattamento con lo steroide in caso di fallimento ed iniziare prontamente una terapia medica di seconda linea (o rescue therapy), rappresentata



dall'infliximab (IFX), o in alternativa da inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus). Tale regime terapeutico ha comportato una riduzione del tasso di colectomia a breve termine dal 40%-70% (7,11-13) a circa il 10%-20% nei bambini (14-16) e il tasso di colectomia ad un anno dal 60% (7,17) al 18% - 22% (14,15,17).

Tuttavia, sebbene il tasso di mortalità si sia ridotto negli ultimi decenni, esso si attesta ancora intorno all'1% (7).

Come si evince in recenti studi presenti in letteratura (18-19), gran parte degli studi presenti sono stati condotti prima dell'era della terapia immunosoppressiva e biologica. Pertanto, necessari nuovi studi randomizzati controllati in grado di fornire informazioni più dettagliate sulla storia naturale della CU e sull'outcome a lungo termine, che consentiranno di migliorare la qualità della vita dei nostri piccoli pazienti.

## **B. Obiettivi generali**

### **Obiettivo primario:**

- Comparare l'incidenza di episodi di colite severa acuta nel primo anno dalla diagnosi di Rettocolite Ulcerosa e descrivere il fenotipo, il trattamento e il decorso della malattia nella coorte pediatrica ed adulta.

### **Obiettivi secondari:**

- Descrivere eventuali differenze tra le due coorti, in merito al fenotipo e severità della malattia presenti alla diagnosi e durante il follow-up;
- Comparare le strategie terapeutiche utilizzate nelle 2 coorti, con particolare riferimento a: numero di cicli di steroidi; timing inizio immunosoppressore; timing di inizio della terapia biologica e necessità di intervento chirurgico.

## **C. Progettazione dello studio**

Il seguente studio, prospettico e multicentrico, sarà condotto su bambini ed adulti con nuova diagnosi di CU presso i principali centri di riferimento partecipanti di Gastroenterologia Pediatrica della SIGENP e gastroenterologia dell'adulto di IG-IBD. In ciascuno dei principali centri partecipanti, il principal investigator e un coordinatore della ricerca designato saranno responsabili del reclutamento, del follow-up e dell'inserimento dei dati relativi ai singoli pazienti arruolati.

I pazienti arruolati saranno suddivisi in due gruppi principali: il primo gruppo (Gruppo A)



includerà i pazienti pediatrici con diagnosi di CU; il secondo gruppo (Gruppo B) includerà i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di CU in età adulta.

#### **D. Monitoraggio**

Il centro di Napoli sarà responsabile del monitoraggio del trial.

#### **E. Criteri di inclusione / esclusione**

##### **Gruppo A: CU in età pediatrica**

*Criteri di inclusione nello studio:*

- Diagnosi di CU;
- Età compresa tra i 2 e 18 anni.

*Criteri di esclusione:*

- Età <2 e/o >18 anni;
- Diagnosi di CU precedente all'inizio dello studio;
- Pazienti con MC e IBD-U.

##### **Gruppo B: CU in età adulta**

*Criteri di inclusione nello studio:*

- Diagnosi di CU;
- Età >18 anni

*Criteri di esclusione:*

- Età <18 anni;
- Diagnosi di CU precedente all'inizio dello studio;
- Pazienti con MC e IBD-U.

#### **F. METODI**



## Procedure dello studio

**Visita diagnostica:** Verranno raccolti e riportati, su un apposito database elettronico, dati riguardanti il sesso; l'età alla diagnosi; la presenza di storia familiare per malattie infiammatorie croniche intestinali e dati antropometrici (peso, altezza e indice di massa corporea). Verrà valutata la presenza di manifestazioni extra-intestinali, quali il coinvolgimento cutaneo (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), artropatia, manifestazioni oculari (uveite, episclerite), coinvolgimento pancreatico (pancreatiti) ed epato-biliare (colangite sclerosante). I parametri di laboratorio raccolti includeranno la velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), la proteina C reattiva (PCR), l'emoglobina, la conta piastrinica, l'albumina e la calprotectina fecale. L'attività della malattia verrà valutata:

- per il gruppo A, utilizzando il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), considerando, in accordo con le linee guida, un valore <10 indice di remissione clinica, tra 10 e 34 attività di malattia lieve, tra 35 e 64 attività di malattia moderata e >65 severa.
- per il gruppo B, utilizzando il partial Mayo score (PMS), considerando un valore <2 indice di remissione, tra 2 e 4 di attività lieve, tra 5 e 7 di attività moderata e > 7 severa. Per ogni paziente verrà, poi, indicato il fenotipo e la sede della malattia alla diagnosi sulla base della più recente classificazione endoscopica di Parigi e il grado di severità della malattia sulla base dell'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Verrà, infine, segnalato il regime terapeutico intrapreso come terapia di induzione e di mantenimento, in accordo con le più recenti linee guida.

**Visite di controllo:** Ad intervalli di 3 mesi, i centri di reclutamento forniranno dati relativi al follow-up laboratoristico, all'attività di malattia, ad un eventuale follow-up endoscopico e al regime terapeutico in atto. Tale intervallo di follow-up potrà essere ridotto in caso di eventuali modifiche del regime terapeutico instaurato e/o episodi di colite severa acuta. La colite severa acuta sarà definita nel gruppo A da un PUCAI > 65 e nel gruppo B dalla presenza, secondo i criteri di Truelove e Witts, di un'esacerbazione con > 6 scariche di feci liquide con sangue al giorno e almeno uno delle seguenti quattro caratteristiche tra: tachicardia (>90 bpm), temperatura corporea >37,8 °C, anemia (emoglobina <10,5), VES >30 mm/h. In tal caso, sarà



necessario riportare la scelta di regime terapeutico intrapreso, comprendente terapia steroidea e/o rescue therapy e/o l'eventuale ricorso a terapia chirurgica.

### **Durata dello studio**

I soggetti saranno arruolati fino al raggiungimento del sample size previsto nell'arco di 24 mesi.

### **Statistica**

#### **Sample size**

La percentuale di colite severa acuta nel gruppo di bambini è stata assunta pari a 0,28, mentre nel gruppo degli adulti pari a 0,15, con una differenza percentuale tra i gruppi pari a 0,13. Pertanto, al fine di raggiungere un livello di significatività pari a 0,05 ed una potenza pari all'80%, saranno arruolati 153 bambini e 153 adulti con diagnosi di CU, per un totale di 306 pazienti, circa.

L'analisi statistica sarà effettuata utilizzando il software statistico R (versione 3.4.4). Il metodo di Kaplan-Meier e il modello di regressione di Cox univariato saranno utilizzati per verificare differenze nella coorte pediatrica ed adulta nel tempo intercorso tra la diagnosi e il primo attacco di colite acuta grave (ASC) e nel tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia steroidea, immunosoppressiva e biologica. Ciascun test applicato sarà considerato statisticamente significativo per  $p < 0.05$ . Le percentuali saranno arrotondate al numero intero più vicino/successivo.

### **Considerazioni etiche**

L'investigatore principale illustrerà questo studio alle famiglie dei soggetti eleggibili e sarà disponibile per discutere i dettagli e per rispondere alle domande correlate allo studio. Un consenso informato scritto sarà ottenuto dai genitori o dai tutori legali di tutti i pazienti pediatrici ed adulti arruolati nello studio, previa attenta lettura della natura sperimentale dello studio. Questo studio non prevedrà rischi aggiuntivi per i pazienti se non quelli legati alle procedure endoscopiche già previste dal normale iter diagnostico-terapeutico della patologia di base. Lo studio sarà approvato dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli e dai singoli centri partecipanti.



## Referenze

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423–39.
2. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 135:1114-22.
3. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1–4.
4. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, et al. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:77–83.
5. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of paediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology* 2009; 104:2080-8
6. Levine A, de Bie CI, Turner D, et al. EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:370-7.
7. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008; 57:331-85.
8. Aloï M, D’Arcangelo G, Pofi F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7:e509–15
9. Turner D et al: Management of paediatric ulcerative colitis, part2: Ambulatory care- An evidence based consensus guideline from the European Crohn’s and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 257-291
10. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:574-88.
11. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:440–9.
12. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature





and a meta-regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5:103-10.

13. Barabino A, Tegaldo L, Castellano E, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: retrospective clinical survey. *Dig Liver Dis* 2002;34:44–9. 14. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010; 138:2282-91

15. Aloï M, D’Arcangelo G, Capponi M, et al. Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: efficacy of infliximab as a rescue therapy. *Dig Liver Dis* 2015;47:455–9. 16. Russell RK, Protheroe A, Roughton M, et al. Contemporary outcomes for ulcerative colitis in patients admitted to pediatric hospitals in the United Kingdom. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1434–40.

17. Choshen S, Finnamore H, Auth M, et al. The availability of calcineurin inhibitors and infliximab in acute severe colitis have reduced colectomy rates in 283 children admitted during 1990–2012. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(suppl 1):13. 18. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, et al. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:346–355.

19. María Chaparro, Ana Garre, Elena Ricart, et al. Differences between childhood-and adulthood-onset inflammatory bowel disease: the CAROUSEL study from GETECCU. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 02; 49(4):419-428.