

SINOSI

TITOLO DELLO STUDIO	“Comparison of two strategies for the management of post-operative recurrence in Crohn’s disease patients with one clinical risk factor: a multicentre IG-IBD study”
SPONSOR	IGBD Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease
ELENCO CENTRI COINVOLTI	<i>In fase di reclutamento tramite i Centri Affiliati IG-IBD</i>
BACKGROUND e RAZIONALE	<p>La prevenzione della recidiva post-operatoria (POR) nella malattia di Crohn (CD) è uno dei principali argomenti di dibattito nella gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Precedenti resezioni ileo-coliche, estese resezioni del piccolo intestino (>50 cm), malattia penetrante, malattia perianale e fumo attivo sono state frequentemente associate con un maggior rischio di POR. Le attuali linee guida ECCO (<i>European Crohn’s and Colitis Organization</i>) raccomandano una profilassi precoce con tiopurine o anti-TNFalfa nei pazienti con almeno un fattore di rischio di recidiva. Ciononostante, nessuna chiara evidenza mostra che la profilassi post-operatoria precoce sia superiore rispetto all’approccio guidato dalla valutazione endoscopica a distanza (anche detta “active care”), in particolare nei pazienti che possono essere considerati a “medio” rischio di recidiva (i.e. con 1 fattore di rischio clinico soltanto).</p> <p>Il trial POCER suggerisce come l’ “active care” nel setting di pazienti a rischio moderato-alto che necessitano di terapia immunoprofilattica sia superiore ad un approccio basato sui sintomi, indipendentemente dal farmaco prescritto, mentre nel trial PREVENT l’infliximab si è dimostrato superiore al placebo fin da subito nel post-operatorio nel prevenire la recidiva endoscopica di malattia.</p> <p>Anche se appare appropriato proporre una immunosoppressione come trattamento profilattico di pazienti con molteplici fattori di rischio di recidiva, vi è sicuramente spazio per un dibattito relativamente a quel sottogruppo di individui con solo uno di questi fattori. Inoltre, può essere talvolta difficile da parte dei pazienti accettare terapie che riducono le difese immunitarie, e questo è ancora più vero se ci troviamo di fronte ad un soggetto senza malattia attiva dopo resezione chirurgica.</p> <p>Per tutti questi motivi, uno studio mirato nel contesto della POR risulta necessario per chiarire questi aspetti ed aumentare la nostra <i>confidence</i> nella pratica clinica per individuare quei pazienti con solo un fattore di rischio per recidiva che effettivamente possano beneficiare di immunoprofilassi post-operatoria.</p>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	L’obiettivo primario dello studio è il confronto tra i due gruppi di immunoprofilassi primaria vs “active care” guidata dalla valutazione endoscopica relativamente all’efficacia nella prevenzione della POR in CD. Nello specifico, saranno confrontati:

	<ul style="list-style-type: none"> - i tassi precoci di recidiva endoscopica (tra 6 e 12 mesi), compresa la sottoanalisi relativa alla recidiva endoscopica severa (i.e. Rutgeerts i4) - i tassi tardivi di recidiva endoscopica, dove disponibile il dato (tra 18 e 24 mesi), compresa la sottoanalisi relativa alla recidiva endoscopica severa (i.e. Rutgeerts i4) - i tassi precoci di recidiva clinica (6 e 12 mesi) - i tassi tardivi di recidiva clinica (24 mesi) - i tassi di nuovo intervento chirurgico a distanza legato alla CD - i tassi a lungo termine di complicanze intestinali legate alla recidiva di CD (definiti come lo sviluppo di stenosi intestinali, fistole o ascessi) <p>Dove possibile, se supportato da adeguata potenza statistica, l'obiettivo secondario sarà l'analisi di eventuali differenze all'interno del braccio dell'immunoprofilassi tra pazienti in trattamento con diversi farmaci biologici o tiopurine.</p>
DISEGNO DELLO STUDIO	studio multicentrico, <i>no-profit</i> , osservazionale, retrospettivo
POPOLAZIONE IN STUDIO	<p>Condizione/malattia: malattia di Crohn (CD)</p> <p>Numero di pazienti da arruolare: almeno 100 pazienti in entrambi i gruppi per poter condurre analisi per sottogruppi con una sufficiente potenza statistica.</p> <p>Criteria di inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosi stabilita di CD al momento dell'inclusione - Età tra 18 e 75 anni - Capacità di esprimere un consenso informato - Resezione ileale o ileo-colica <u>CURATIVA</u> per complicanze legate alla malattia di Crohn (i.e. senza segni di malattia macroscopicamente attiva, inclusa malattia perianale, coinvolgimento colico, localizzazione upper GI) - <u>Esattamente un fattore di rischio clinico di recidiva</u>: fumo (una o più sigarette al giorno), malattia penetrante (ascessi, perforazione libera, fistole enteriche), precedente resezione intestinale, malattia perianale, resezione ampia del piccolo intestino (>50cm). - Una ileocoloscopia tra 6 e 12 mesi post-intervento per la valutazione della POR è necessaria per poter includere il paziente - nel gruppo 1, l'inizio del trattamento di immunoprofilassi primaria deve essere avvenuto <u>entro 4 settimane</u> dopo l'intervento chirurgico <p>Criteria di esclusione</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Persistenza di malattia attiva dopo chirurgia (e.g colon, upper GI, malattia perianale) - Anastomosi diversa dall'anastomosi ileo-colica - Anastomosi endoscopicamente non raggiungibile dopo la chirurgia (stenosi coliche distali, pulizia scadente, esame interrotto per intolleranza) - Presenza di stomia post-operatoria senza ricanalizzazione (ileostomia o colostomia)
FARMACO, DISPOSITIVO MEDICO, NUTRACEUTICO, CAMPIONI BIOLOGICI UMANI, ALTRO IN STUDIO	Pazienti operati di resezione ileale o ileo-colica curativa e portatori di anastomosi ileo-colica con esattamente un fattore di rischio clinico per recidiva post-operatoria.
TEMPISTICHE DELLO STUDIO	<p>Durata dello studio per paziente: follow-up non previsto (raccolta retrospettiva)</p> <p>Durata dell'arruolamento: 4 mesi</p> <p>Durata dello studio in toto: 7 mesi</p>
DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE E METODI STATISTICI DI ANALISI DEI DATI	<p>Un calcolo accurato del <i>sample size</i> non è facilmente eseguibile in questo contesto, perché uno studio con queste caratteristiche non è mai stato eseguito. Pertanto, il nostro obiettivo è quello di includere almeno 100 pazienti in entrambi i gruppi per poter condurre analisi per sotto gruppi con una sufficiente potenza statistica.</p> <p>I dati descrittivi saranno riportati in mediane e range interquartili (IQR25-75) per variabili continue, mentre frequenze e proporzioni saranno utilizzate per variabili categoriche.</p> <p>L'omogeneità tra i due gruppi di studio sarà testata per variabili categoriche mediante <i>Pearson's Chi-square test</i> e <i>Fisher's exact test</i> per piccoli campioni, mentre il <i>Kruskall Wallis test</i> sarà usato per le variabili continue. La significatività statistica sarà settata a $p < 0.05$ (due code). I dati continui saranno anche controllati per test di normalità mediante lo <i>Shapiro-Wilk test</i>.</p> <p>Un'analisi di regressione logistica multipla sarà effettuata per individuare fattori indipendentemente associati con la POR. Tutte le analisi statistiche saranno eseguite mediante SPSS Statistics V25.0 (IBM®, New York, USA).</p>