

NEW HORIZON FOR TREATMENT IN... Il management farmacologico delle insufficienze intestinali: focus sulle nuove terapie

Antonella Diamanti e Teresa Capriati
UO Riabilitazione Nutrizionale
Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma

CORRESPONDING AUTHOR:

Antonella Diamanti
UO Riabilitazione Nutrizionale
Ospedale Bambino Gesù, IRCCS,
Roma

Email:
antonella.diamanti@opbg.net

DOI:
10.19186/ggenp_2023.015



▶ GUARDA
IL VIDEO DI
PRESENTAZIONE

ABSTRACT

Intestinal Failure (IF) is defined as the reduction of intestinal function below the minimum necessary to maintain stable nutritional status and ensure normal growth in the child. The main clinical marker of IF is the need for parenteral nutrition (PN) support which should at least 75% of the caloric intake for at least 1 month or at least 50% for at least 3 months. Half of the cases of IF are determined by Short Bowel Syndrome (SBS); the remaining 50% of the IF cases are patients affected by Pediatric onset forms of Intestinal Pseudoobstruction (PIPO) and structural changes of the intestinal surface, whose main forms are represented by Microvillous Inclusion Diseases (MVID) and "tufting" enteropathy (TE).

IF management requires a multidisciplinary approach which involves several expertise which should harmonize the various areas of intervention in a tailored way. Many forms of IF can require long-term PN programs. For this reason, particular attention has always been focused to identify drugs that are potentially active in maximizing the absorption and the digestive ability of the intestine. The main targets of pharmacological management in patients with IF have been: to support the enteric trophic effects and to prevent/treat bacterial overgrowth, diarrhea and dysmotility.

KEYWORDS

insufficienza intestinale

teduglutide

piridostigmina

crofelemer

INTRODUZIONE

Per insufficienza intestinale (IF) si intende la riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario a mantenere uno stato nutrizionale stabile e assicurare una crescita normale nel bambino. Il principale marker clinico di IF è la necessità di supporto mediante nutrizione parenterale (NP) che per definire una condizione di IF deve coprire, in età pediatrica, almeno il 75% dell'apporto calorico per almeno 1 mese o almeno il 50% per almeno 3 mesi. La IF viene distinta in base all'andamento clinico in: a) acuta con rapido restituito ad integrum della funzione intestinale; b) sub-acuta: durata maggiore ma ripristino della funzione intestinale e infine c) cronica, altrimenti definita insufficienza intestinale cronica benigna (IICB) per la

cui gestione è richiesta una NP di lungo termine nella maggioranza dei casi proseguita in regime domiciliare (NPD). In Italia nel 2016 è stata stimata per i pazienti al di sotto dei 19 anni una prevalenza di IF pari 14,12 per 1.000.000 (95% CI: 9.20–18.93) e una incidenza pari a 1,41 per 1.000.000 (95% CI: 0.53–2.20).

Poco più della metà dei casi di IICB sono determinati da SBS, secondario a resezioni intestinali effettuate nella maggioranza dei casi in epoca neonatale per malformazioni congenite, generalmente rappresentate da volvolo, atresie intestinali e gastroschisi. Circa il 20-30% delle resezioni intestinali neonatali sono invece secondarie ad enterocolite necrotizzante (NEC). La restante quota di pazienti affetti da IICB risultano portatori di forme ad insorgenza Pediatrica di Pseudostruzione Intestinale (PIPO), secondarie

a miopatie o neuropatie enteriche, e da anomalie strutturali dell'epitelio intestinale, le cui principali forme sono rappresentate dalla sindrome da Inclusiones Microvillare (MVID) e dalla enteropatia "a ciuffi", spesso citata con acronimo inglese, Tufting Enteropathy (TE).

GESTIONE DELLA IF

La corretta gestione della IF ed in particolare della IICB, richiede un approccio multidisciplinare che vede coinvolte numerose expertise non solo di tipo medico (vedi Figura 1). Lo scopo del team multidisciplinare è quello di armonizzare le varie aree di intervento in modo personalizzato. In tutte le forme di IICB la dipendenza dalla NP può essere molto protratta nel tempo e addirittura *quoad vitam*. Per tale motivazione è sempre stata posta una particolare attenzione a identificare farmaci potenzialmente attivi nel massimizzare le capacità assorbitive e digestive dell'intestino. I principali target della gestione farmacologica nei pazienti con IICB, sono rappresentati da enterotrofismo, Small Bowel Bacterial Overgrowth (SBBO), diarrea e dismotilità. Tali target sono ampiamente condivisi dalle varie forme di IICB, indipendentemente dalla causa eziopatogenetica, fatta eccezione per l'enterotrofismo, che rappresenta un target farmacologico ad esclusivo appannaggio dei pazienti con SBS (Figura 2).

Nella Tabella 1 riportiamo i singoli trattamenti farmacologici che possono essere impiegati nella pratica clinica per ottimizzare la funzione intestinale e favorire la progressiva autonomizzazione dalla NP. Alcuni dei trattamenti suggeriti non risultano basati su evidenze cliniche robuste; pertanto spetta al clinico

la decisione di modulare i trattamenti farmacologici in modo individualizzato.

Tra i farmaci innovativi che potrebbero rappresentare in futuro potenti strategie per ridurre la dipendenza da NP, citiamo soprattutto teduglutide, la piridostigmina, e il crofelemer, farmaco dotato di attività anti-secretiva ma ancora in sperimentazione (Studi di Fase 2).

TEDUGLUTIDE

La teduglutide è stata inizialmente approvata in Italia per l'uso nell'adulto affetto da SBS nel 2018; successivamente è stato approvato per l'uso pediatrico nel gennaio 2021, ed è a tutt'oggi entrato nella pratica clinica nei bambini di età superiore all'anno di vita.

La teduglutide è l'analogo del Glucagon Like Peptide 2 (GLP-2), un ormone peptidico rilasciato dalle cellule L entero-endocrine in risposta all'ingestione di nutrienti e alla presenza di nutrienti non digeriti nel colon. Esso ha molteplici effetti benefici diretti sull'intestino, tra cui l'aumento della massa intestinale e l'espansione della superficie della mucosa attraverso la stimolazione della proliferazione delle cellule delle cripte e quindi il miglioramento della digestione e dell'assorbimento dei nutrienti. Il GLP-2, inoltre, aumenta l'espressione dei trasportatori di nutrienti epiteliali e degli enzimi digestivi del brush border intestinale e migliora l'espressione delle proteine presenti nelle tight junctions riducendo pertanto la permeabilità intestinale. La Teduglutide, analogo del GLP-2, è costituita da una catena di 33 aminoacidi, con una glicina al posto di una alanina in posizione 2 N-terminale. Tale sostituzione amminoacidica comporta una resistenza alla degradazione in vivo da parte dell'enzima dipeptidil

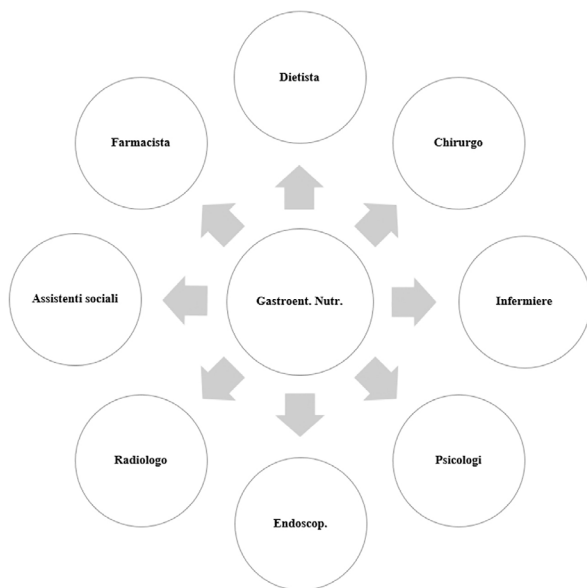


FIGURA 1

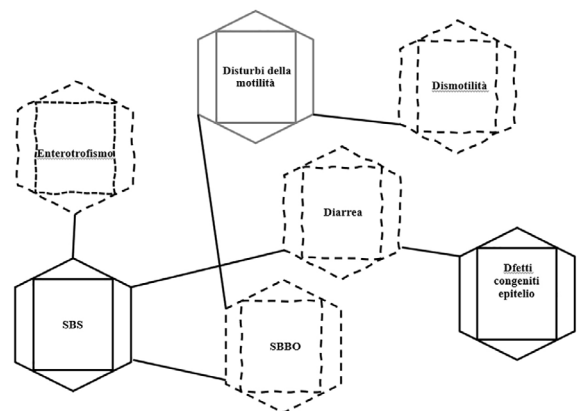


FIGURA 2

TABELLA 1

Target farmacologico	Cause	Aree di impiego	Farmaci
SBBO	1) inibizione acidità gastrica; 2) dismotilità intestinale; 3) zone di dilatazione intestinale; 4) Riduzione del fisiologico washout intestinale. SBBO a sua volta aggrava malassorbimento per deconiugazione acidi biliari; favorisce inoltre l'insorgenza di sepsi ed epatopatia per la potenziale traslocazione batterica nel torrente ematico/portale	SBS PIPO	Metronidazolo Rifaximina (di più ampio uso) Colimicina Neomicina Clindamicina Ciprofloxacina Amoxi-clavulanico (sensibilità spesso individuale anche con potenziale buona risposta ad altri antibiotici di uso comune, quali cefalosporine o macrolidi)
Diarrea/incremento output fecale in presenza di stomie digestive	Indotta da accelerato transito intestinale (impiego agonisti recettori oppioidi)	SBS	Loperamide
	Esacerbata da effetto coleretico acidi biliari, se colon in continuità;	SBS	Colestiramina
	Da ipersecrezione intestinale Secondaria a SBBO	SBS, MVID,TE SBS, PIPO	Octreotide Vedi trattamento SBBO
Dismotilità	Induzione fase III complesso motorio migrante; effetti complessivi su rallentamento transito intestinale	PIPO, SBS	Octreotide
	Agonista recettore motilina	PIPO	Azitromicina
	Incremento motilità duodenale	PIPO	Amoxicillina-clavulanato
	Azione di tipo agonistico su 5HT4 e rilascio di acetilcolina a livello intestinale	PIPO	Prucalopride
Enterotrofismo Target farmacologico	Agonisti GLP-2	SBS	Teduglutide
	Cause	Aree di impiego	Farmaci
SBBO	1) inibizione acidità gastrica; 2) dismotilità intestinale; 3) zone di dilatazione intestinale; 4) Riduzione del fisiologico washout intestinale. SBBO a sua volta aggrava malassorbimento per deconiugazione acidi biliari; favorisce inoltre l'insorgenza di sepsi ed epatopatia per la potenziale traslocazione batterica nel torrente ematico/portale	SBS PIPO	Metronidazolo Rifaximina (di più ampio uso) Colimicina Neomicina Clindamicina Ciprofloxacina Amoxi-clavulanico (sensibilità spesso individuale anche con potenziale buona risposta ad altri antibiotici di uso comune, quali cefalosporine o macrolidi)
Diarrea/incremento output fecale in presenza di stomie digestive	Indotta da accelerato transito intestinale (impiego agonisti recettori oppioidi)	SBS	Loperamide
	Esacerbata da effetto coleretico acidi biliari, se colon in continuità;	SBS	Colestiramina

	Da ipersecrezione intestinale	SBS, MVID,TE	Octreotide
	Secondaria a SBBO	SBS, PIPO	Vedi trattamento SBBO
Dismotilità	Induzione fase III complesso motorio migrante; effetti complessivi su rallentamento transito intestinale	PIPO, SBS	Octreotide
	Agonista recettore motilina	PIPO	Azitromicina
	Incremento motilità duodenale	PIPO	Amoxicillina-clavulanato
	Azione di tipo agonistico su 5HT4 e rilascio di acetilcolina a livello intestinale	PIPO	Prucalopride
	Inibizione acetilcolinesterasi	PIPO	Pridostigmina
Enterotrofismo	Agonisti GLP-2	SBS	Teduglutide

peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita, che da 7 minuti a due ore. Agendo in maniera simile al GLP-2, tale farmaco ha dimostrato di avere la capacità di preservare l'integrità della mucosa intestinale, promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte.

Nel 2017 Sigalet e coll hanno condotto due studi consecutivi in cui hanno trattato rispettivamente 6 bambini di età <1 anno e 7 bambini di età > 1 anno con Ted (a dosi comprese tra 0,05 e 0,02 mg/kg/die) per 42 giorni. Tale esperienza clinica è stata la prima ad essere condotta in pediatria, ma ha avuto prevalentemente la finalità di valutare la sicurezza del farmaco anche sotto l'anno di età, piuttosto che la sua efficacia, in considerazione della breve durata del trattamento. Tuttavia sotto il profilo di efficacia, gli Autori dimostravano durante il follow up, durato 12 mesi, che in tutti era presente un miglioramento dell'output fecale, mentre soltanto nel Gruppo di età inferiore all'anno si assisteva anche ad una migliore tolleranza della nutrizione enterale.

Il primo studio prospettico multicentrico in aperto è stato condotto da Carter e coll; outcome primario in questo e nei successivi studi pediatrici era fissato alla riduzione di almeno il 20% della quota calorica/idrica erogata tramite NP, e conseguentemente incremento della quota calorica/idrica erogata e tollerata sotto forma di nutrizione enterale o alimentazione per via orale. In questo studio durato 12 settimane i pazienti venivano randomizzati su tre differenti dosaggi di Ted: 8 pazienti 0,0125 mg/kg/die; 14 pazienti 0,025 mg/kg/die e 15 pazienti 0,05 mg/kg/die. Il trattamento con Ted a 0,025 mg/kg/die e 0,050 mg/kg/die determinava in tutti i pazienti il raggiungimento dell'outcome primario e 4 pazienti su 37 (11%) addirittura risultavano svezzati da NP al termine delle 12 settimane. Eventi avversi gastrointestinali venivano osservati nel 67%, 71% e 50% dei pazienti trattati rispettivamente con 0,05 mg, 0,025

e 0,125 mg/kg/die. Gli eventi avversi gastrointestinali più frequenti risultavano essere il vomito (47%) e dolore addominale (16%); la somministrazione del farmaco non risultava però interrotta in nessuno dei pazienti trattati.

Successivamente, Kocoshis et al. estendevano a 24 settimane il trial di Carter, includendo una grossa quota dei pazienti trattati da Carter ed una quota aggiuntiva di pazienti naïve. Complessivamente Kocoshis e collaboratori arruolavano 50 pazienti trattati per 24 settimane con 2 dosi differenti di Ted (24 trattati alla dose di 0,025 mg/kg/die e 26 alla dose di 0,05 mg/kg/die), con follow-up di 4 settimane successive alla sospensione del farmaco (periodo di osservazione complessivo 28 settimane). Al termine dello studio 31 pazienti (62%) (13 pazienti trattati con 0,025 e 18 con 0,05 mg/Kg/giorno) raggiungevano l'obiettivo primario e 5 pazienti (10%) raggiungevano l'autonomia intestinale (2 trattati con 0,025 e 3 con 0,05 mg/kg/die). Il 98% dei pazienti trattati (e il 100% dei controlli) manifestava eventi avversi, per nessuno dei quali risultava necessaria la sospensione del farmaco. Gli eventi avversi gastrointestinali risultavano essere i più frequenti (79% dei pazienti trattati con la dose di 0,025 e 77% dei pazienti trattati con la dose di 0,05 mg/kg/die). Eventi avversi gravi si verificavano nel 21% dei pazienti trattati con dose di 0,025 e nel 35% dei pazienti trattati con 0,05 mg/kg/die.

L'ultima esperienza clinica riportata in età pediatrica è relativa a 17 pazienti con SBS trattati con una dose di 0,05 mg/kg/die in real life da Esther Boluda et al. In questo casistica 12 pazienti (70,5%) risultavano completamente svezzati da NP. 3 pazienti dopo 3 mesi, 4 dopo 6 mesi e 5 dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento. I restanti pazienti trattati mostravano una riduzione media del 50% degli apporti calorici ed idrici da NP. Eventi avversi maggiori venivano riportati in 3 pazienti (una colecistite, una subocclusione intestinale autolimitantesi e una insufficienza cardiaca in paziente

con cardiopatia preesistente). Dolore addominale e ipertrofia della stomia venivano segnalati come eventi avversi gastrointestinali.

Analizzando complessivamente gli studi pediatrici emerge che 19 pazienti dei 104 inclusi negli studi clinici pediatrici, risultavano svezzati da NP (18,2%) e 75 pazienti su 104 (72%) raggiungevano l'obiettivo primario al termine del periodo di osservazione. Nel complesso, inoltre, sono stati segnalati diversi eventi avversi durante il trattamento con Ted ma nessuno ha richiesto l'interruzione del trattamento.

PIRIDOSTIGMINA

La piridostigmina è un inibitore della colinesterasi, utilizzato nelle atonie intestinale poiché in grado di migliorare la motilità digestiva prevenendo la degradazione dell'acetilcolina, principale neurotrasmettitore eccitatorio nel tratto digestivo, aumentando così la concentrazione di acetilcolina nella fessura sinaptica. La piridostigmina è stata utilizzata in adulti con pseudo-obstruzione intestinale con miglioramento della sintomatologia e diminuito ricorso ai lassativi per stipsi. In età pediatrica tale farmaco può

essere impiegato anche sotto l'anno di vita. Esistono solo poche segnalazioni del suo impiego in pediatria, e gli effetti non sempre risultano incoraggianti. Tuttavia tale farmaco deve essere visto come parte dell'armamentario farmacologico disponibile e personalizzabile, nella gestione dei pazienti con crisi occlusive recidivanti, fortemente dipendenti dalla NP.

CROFELEMER

Il Crofelemer è una proantociana complessa che viene isolata e purificata dal lattice rosso (sangue di drago) di *C. lechleri* un albero tropicale a crescita rapida e diffuso del bacino amazzonico nord-occidentale (King S. et al., 2020) (Lindner KE, 2009). L'EMA ha concesso lo status di farmaco orfano a crofelemer, per il trattamento della MVID, Tale farmaco può essere utilizzato per diversi tipi di diarrea secretoria, in quanto impedisce la secrezione di cloruro e di fluidi nell'intestino, inibendo direttamente due distinti canali intestinali del cloruro (il cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) e del calcio (calcium activated channel anoctamin 1). Al momento tale farmaco è in corso di sperimentazione di Fase 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Capriati T, Mosca A, Alterio T et al. To Wean or Not to Wean: The Role of Autologous Reconstructive Surgery in the Natural History of Pediatric Short Bowel Syndrome on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients* 2020; 12: 2136. doi: 10.3390/nu12072136.
2. Capriati T, Giorgio D, Fusaro F, et al. Pediatric Short Bowel Syndrome: Predicting Four-Year Outcome after Massive Neonatal Resection. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28:455-463
3. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD006321
4. Sigalet LD, Lam V, Brindleavid M. The glucagon like peptide-2 'axis': capacity for production and response following intestinal resection or repair of gastroschisis in infants. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53: 898-904
5. Sigalet LD, Brindle M, Boctor D et al. Safety and dosing study of glucagon-like peptide 2 in children with intestinal failure. *JPEN* 2017; 41: 844-852
6. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, et al Outcomes from a 12-Week, open-Label, multicenter clinical trial of teduglutide in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr* 2017; 181:102-11
7. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: a 24-week, phase III study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44: 621-631.
8. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Moral OM et al. Experience with teduglutide in pediatric short bowel syndrome: first real-life data. *JPGN* 2020; 71: 734-739.
9. Diamanti, A., Capriati, T., Gandullia, P., Di Leo, G., Lezo, A., Lacitignola, L., Spagnuolo, M.I., Gatti, S., D'Antiga, L., Verlato, G. and Roggero, P., 2017. Pediatric chronic intestinal failure in Italy: report from the 2016 Survey on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients*, 9(11), p.1217.
10. Duggan C, Jaccis T. Pediatric intestinal failure. *New England J Med* 2017; 377: 666-75.
11. Cottreau J, Tucker A, Crutchley R, Garey KW. Crofelemer for the treatment of secretory diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 Feb;6(1):17-23
12. Lamberts SW, Van del Lely AJ, De Herde WW and Hofland LJ. OTREOTIDE *New England J Med* 1996, 34: 246-254
13. Thapar N, Saliakellis A, Benninga MA, Borrelli O, Curry J, Faure C, De Giorgio, Gupte G, Knowles CH, Staiano AM, Vandenplas Y, and Di Lorenzo. C Paediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Evidence and Consensus-based Recommendations From an ESPGHAN-Led Expert Group. *JPGN* 2018;66: 991-1019
14. Chiusolo F, Capriati T, Erba I, Bianchi R, Ciofi Degli Atti ML, Picardo S, Diamanti A. Management of Enteral Nutrition in the Pediatric Intensive Care Unit: Prokinetic Effects of Amoxicillin/Clavulanate in Real Life Conditions. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Nov;23(6):521-530
15. A Diamanti 1, A Lezo 2, L D'Antiga 3, P Gandullia 4, M I Spagnuolo 5, P Roggero 6, T Capriati 7, P Lionetti Teduglutide in pediatric intestinal failure: A position statement of the Italian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (SIGENP). *Dig Liver Dis*. 2022; 54: 1320-1327.