

Giornate di Primavera SIGENP - VERBALE Riunione di Area IMIBD

Ordine del giorno:

1. Report di attività
2. Registro IBD
3. Studi conclusi, in corso e nuove proposte

AREA IMIBD - Attività svolta 2023-2024

- Riunioni d'Area: 4 riunioni online (28 febbraio, 23 marzo, 18 ottobre, 18 dicembre 2023)
- Attività sui Social: 4 video divulgativi + 1 video studio (Cosa sono le MICI; MICI e nutrizione; MICI e biologici; MICI e attività voluttuarie) + (Clusters malattia di Crohn)
- 2 Podcast (nuove tecnologie ed IBD, aspetti psicologici delle IBD)
- Comunicato Stampa: "Talidomide, i risultati di uno studio Italiano: "oggi può rappresentare un nuovo strumento terapeutico nelle MICI dei bambini".
- Collaborazione con AMICI Onlus: Progetto Evolving Care che si è già tenuto, in programma 3 webinar che verranno diffusi sulla piattaforma di AMICI onlus.
- Journal Club: 13 riunioni. Prossimi appuntamenti in data 11/4/2024 e 9/5/2024
- Attività formativa:
 - o 2 febbraio 2024 "L'Aggiornamento attraverso la discussione dei casi clinici complessi"
 - o Progetto trans-area "L'endoscopia nelle IBD". Si tratta di un progetto con un obiettivo duplice, redigere una consensus e produrre un lavoro scientifico. Abbiamo costituito un gruppo di lavoro che si è incontrato a fine gennaio a Trieste. Sono stati discussi dei casi endoscopici dal vivo, da questo sta nascendo un lavoro che ha l'obiettivo di dare delle indicazioni pratiche (consensus). La seconda parte del lavoro prevede un corso che si terrà a Milano in data 19/4/2024. A coloro che parteciperanno, verranno presentati dei video endoscopici prima e dopo il corso e i risultati saranno oggetto di un

lavoro. L'obiettivo è capire se fare questo tipo di corso può migliorare l'agreement sulla valutazione dei quadri endoscopici.

Registro IBD

A questa mattina i pazienti inseriti sono quasi 4921.

GM servizi (gestore tecnico del registro) ha preannunciato la necessità di aggiornare alcuni requisiti di privacy per cui in futuro potrebbe essere richiesto di resettare le password con nuovi criteri.

È possibile che si debbano cambiare alcune schede di raccolta dati, per esempio introduzione dei JAK inibitori fra le opzioni terapeutiche.

Lavori pubblicati su riviste internazionali

1. *Cuomo M, Carobbio A, Aloï M, et al. Induction of Remission With Exclusive Enteral Nutrition in Children With Crohn's Disease: Determinants of Higher Adherence and Response. Inflamm Bowel Dis. 2023*
2. *Aloï M, D'Arcangelo G, Rossetti D, Bucherini S, Felici E, Romano C, Martinelli M, Dipasquale V, Lionetti P, Oliva S. Occurrence and Clinical Impact of Eosinophilic Esophagitis in a Large Cohort of Children With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2023.*
3. *Martinelli M, Fedele F, Romano C, et al. Disease course of ulcerative proctitis in children: A population based study on behalf of the SIGENP IBD Group. Dig Liver Dis. 2023*
4. *Bramuzzo M, Giudici F, Arrigo S, et al. Efficacy and Tolerance of Thalidomide in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2023*
5. *Selvestrel D, Stocco G, Aloï M, et al. DNA methylation of the TPMT gene and azathioprine pharmacokinetics in children with very early onset inflammatory bowel disease. Biomed Pharmacother. 2023 .*
6. *Distante M, Rotulo S, Ranalli M, et al. Clusters of Disease Activity and Early Risk Factors of Clinical Course of Pediatric Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2023*

7. *Alvisi P et al. Major abdominal surgery for paediatric Crohn's disease during the anti-TNF era: a 10-year analysis of data from the IBD Registry of SIGENP. Inflamm Bowel Dis. 2023*
8. Scarallo L, Knafelz D, Arrigo S, Felici E, Lionetti P; SIGENP IBD Working Group. **Prevalence and features of chronic nonbacterial osteomyelitis in a cohort of children with inflammatory bowel diseases.** Dig Liver Dis. 2024
9. Martinelli M, Fioretti MT, Aloï M, Alvisi P, Arrigo S, Banzato C, Bramuzzo M, Campanozzi A, Civitelli F, Knafelz D, Lionetti P, Marseglia A, Musto F, Norsa L, Palumbo G, Renzo S, Romano C, Sansotta N, Strisciuglio C, Miele E. **Diagnosis and management of anemia in pediatric inflammatory bowel diseases: Clinical practice guidelines on behalf of the SIGENP IBD Working group.** Dig Liver Dis. 2024.

Studi conclusi

1. **Dietary habits in Italian children with IBD: a case-control multicenter study.** (Gatti S) In fase di risottomissione a rivista.
2. **Prevalence and trend of anemia in a large cohort of children with IBD** (Aloï M). Presenta Giulia d'Arcangelo: lavoro presentato al Congresso Nazionale SIGENP 2023 ed è stato sottomesso a JCC. È un lavoro da registro che comprende circa 500 pz, la prevalenza di anemia alla diagnosi è risultata alta (36%) che nel corso del follow up si riduce al 17%. Ci sono delle differenze tra le modalità di presentazione dell'anemia in CD e UC, in particolare tanto più estesa è la malattia, tanto maggiore è la severità dell'anemia. Come fattori predittivi di persistenza dell'anemia nel follow up ci sono il SES-CD e il wPCDAI nel Crohn, mentre non ne sono stati individuati nella UC.
3. **Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with inflammatory bowel disease** (Bramuzzo M). Presenta Matteo Bramuzzo: il lavoro ha dimostrato che le HLH occorrono perlopiù durante l'adolescenza, scatenate in genere da evento infettivo (non sempre EBV) e durante immunosoppressione (non sempre da azatioprina). Sottomesso a DLD.
4. **Capsule endoscopy in children with inflammatory bowel disease in clinical practice. A nationwide survey of the SIGENP.** Presenta Matteo Bramuzzo: È una survey collaborativa aree IBD-Endoscopia che si è focalizzata sulle pratiche cliniche

di utilizzo della videocapsula nelle IBD pediatriche. Hanno risposto 45 partecipanti. Abbiamo prodotto una lettera all'editore per DLD che ha manifestato interesse per la lettera e sono state richieste alcune revisioni.

5. **Did COVID-19 influence Pediatric IBD epidemiology? The Italian perspective** (Alvisi P). Presenta Marco Congiu: dati raccolti dal registro SIGENP con l'obiettivo di valutare l'incidenza nell'anno del COVID e negli anni subito successivi e confrontare i dati con i lavori precedenti effettuati sulla popolazione italiana. Dal 2019 al 2021 sono state registrate 976 nuove diagnosi, formalizzate da Centri di tutto il territorio italiano. Abbiamo registrato un aumento dell'incidenza, soprattutto per quanto riguarda il CD, rispetto agli studi epidemiologici precedenti, nell'anno del COVID c'è stato un calo che però non è stato significativo. Il ritardo diagnostico si sta progressivamente riducendo anche rispetto ai lavori precedenti. Le VEO-IBD stanno riducendosi, a favore delle IBD con esordio dopo i 10 anni. Per quanto riguarda le terapie alla diagnosi, non ci sono state variazioni significative durante l'anno 2020 rispetto agli anni adiacenti, mentre, rispetto ai periodi precedenti, c'è un significativo aumento della terapia biologica e riduzione dell'uso degli steroidi.
6. **Real-life durability and utilization patterns of biologic drugs in pediatric inflammatory bowel disease: results from the IBD registry of SIGENP.** (Lega S, Bramuzzo M) . Presenta Matteo Bramuzzo: sono stati raccolti i dati di 1168 pz: IFX è il biologico più frequentemente usato come primo biologico ma quasi la metà dei pz passa poi ad un secondo biologico, perlopiù adalimumab. In circa il 40% dei casi viene utilizzata la terapia combinata e circa il 40% utilizza il TDM. Circa il 50% ha discontinuato ad 1 anno il primo biologico, primariamente per perdita di risposta, oppure per primary failure, oppure per anafilassi. Avere la UC risulta essere un fattore di rischio per l'interruzione della terapia, mentre il TDM risulta essere un fattore protettivo. Dovremmo riuscire a completare il paper entro l'estate.
7. **Clinical characteristics and disease outcome of musculoskeletal extraintestinal manifestations in pediatric patients with IBD: a Nation-wide Population-based Study on behalf of SIGENP IBD Working Group** (Lionetti P, Scarallo L) Presenta Luca Scarallo: sono stati arruolati circa 150 pz, che è la più grande casistica di artrite e IBD, considerando che quasi tutte le altre casistiche comprendevano anche le artralgie, che invece sono state escluse. Abbiamo dati riguardo la prevalenza, di fenotipo articolare e sull'outcome articolare, in particolare

emerge che l'attività della malattia intestinale impatti sull'attività dell'artrite periferica ma non di quella assiale e sacroileite.

8. **Impact of 5-ASA discontinuation in children with ulcerative colitis under biological therapy: a SIGENP multicenter retrospective study** (D'Arcangelo G, Aloï M). Presenta Giulia D'Arcangelo: studio retrospettivo caso-controllo di pz in terapia anti-TNF alfa. Mira a valutare l'impatto dell'interruzione della terapia con 5-ASA nei bambini con UC che iniziano anti-TNF alfa. Il caso è il paziente che interrompe 5-ASA entro i 6 mesi dall'inizio di antiTNF-alfa e che era in terapia con 5-ASA almeno 3 mesi prima dell'inizio dell'anti TNF-alfa. Il controllo è il pz che continua il 5-ASA. Il follow up è di 2 anni. Outcomes valutati: necessità di steroidi, ospedalizzazioni per recidive di malattia, numero di recidive, necessità di chirurgia, riacutizzazioni severe (ASC), necessità di ottimizzazione della terapia. I risultati sono molto preliminari e verranno presentati al congresso *ESPGHAN*. Nelle prossime settimane verranno effettuate le ulteriori analisi.
9. Survey: Diagnosi e gestione della colangite sclerosante nei bambini con malattia infiammatoria cronica intestinale: survey dell'attività dei centri italiani. Hanno risposto circa 35 professionisti che si sono dichiarati alcuni gastroenterologi, altri epatologi, altri entrambi. Emerge che c'è una certa eterogeneità di gestione sia nella fase diagnostica che nel follow up, a cui corrispondono dei comportamenti diversi. A breve sarà pronto un lavoro analogo del gruppo di Porto, quindi valuteremo come muoverci per evitare sovrapposizioni.

Studi in Corso, per i quali è necessario ancora impegnarsi per arruolare.

1. **Pediatric versus adult Ulcerative Colitis Natural History (Pauch): A prospective, Observational Multicenter Study.** (Martinelli M, Miele E). Presenta Maria Teresa Fioretti: studio prospettico multicentrico che mira a valutare le differenze in termini di storia naturale della UC fra la coorte pediatrica ed adulta. A fine marzo 2023 erano stati arruolati 75 pz pediatriche e 52 adulti. La fine dello studio è settembre 2025 con follow up di 24 mesi. Per chi non avesse le credenziali può scrivere a m.teresafioretti@hotmail.it .
2. **L'ecografia delle anse nell'attacco grave di colite ulcerosa.** (Lionetti P, Scarallo L). Presenta Luca Scarallo: studio multicentrico europeo. L'arruolamento è

praticamente chiuso, per cui contiamo di partire al più presto con l'analisi dei dati. Interviene Paolo Lionetti per segnalare che in data 10/4 ore 13.30, Anne Griffiths sarà a Firenze e terrà una lectio magistralis che sarà possibile ascoltare via web, attraverso un link che verrà inviato ai soci tramite biomedica.

3. **IBD Pediatriche in pazienti con sindromi genetiche: Studio Retrospectivo Caso Controllo** (Gatti S). Presenta Flavio Labriola: lo studio ha come obiettivo valutare qual è il decorso della malattia intestinale nei pz con IBD e sindrome rispetto ai pz senza sindrome. Selezionato come paper per congresso ESPGHAN 2024, obiettivo stesura paper entro l'anno.
4. **READ-IBD: conoscenza, autogestione e "Readiness" dei pazienti adolescenti IBD al momento della transizione.** (Aloi M, Zucconi F). Interviene Francesca Zucconi: lo studio ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia di una nuova strategia di preparazione alla transizione tramite la valutazione di questionari. Possono essere reclutati tutti i pz con diagnosi di IBD da almeno 2 mesi dai 14 ai 17 anni. Nella fase di arruolamento (entro settembre 2024) vi è la firma del consenso informato e l'assegnazione di un codice progressivo, attraverso cui viene effettuata la randomizzazione. La fase di follow up dura 12 mesi e a seconda della randomizzazione, il pz può essere assegnato al gruppo di intervento o a quello controllo. I pz assegnati al gruppo di controllo seguiranno la nuova modalità della transizione, i primi 10 minuti della visita si tengono con il solo paziente, solo successivamente può entrare in ambulatorio la famiglia con cui si ripercorre tutto. Dopo 12 mesi si ricompilano i questionari compilati alla diagnosi.

Nuove proposte

1. **Effectiveness of Switching to Subcutaneous Infliximab in Children with Inflammatory Bowel Disease Patients on Intravenous Maintenance Therapy** (Bramuzzo M). Matteo Bramuzzo: È un lavoro che riguarda lo switch ad IFX sottocutaneo. Ad oggi c'è una sola case-series pediatrica di 7 pz pubblicata da R. Russell su JPGN che conferma preliminarmente i dati di efficacia nel mantenimento. L'obiettivo è di raccogliere una coorte più ampia per valutare se il passaggio ad IFX sottocutaneo, che ha dei vantaggi in termini di qualità della vita del paziente, ha anche dei benefici clinici. Si tratta di pazienti in remissione clinica e biochimica, nei quali la scelta di passare ad IFX sottocute è a completa discrezione del medico. I dati (clinici e biochimici) vengono raccolti in maniera retrospettiva e

prospettica al momento dello switch, dopo 3-6-12 mesi. Vengono valutati anche i livelli di farmaco (la farmacocinetica è diversa rispetto alla somministrazione ev) e questo è possibile farlo presso il Centro dove è seguito il paziente o possono essere centralizzati a Trieste. Verrà valutata anche qualità della vita prima e dopo mediante questionario. Essendo un farmaco off label, viene fornito dal Centro che lo prescrive, con costi a proprio carico e questo può essere un problema per qualche centro che vorrebbe partecipare. L'intenzione è quella di effettuare la sottomissione al comitato etico unico nazionale. A latere Bramuzzo segnala che sta predisponendo la richiesta ad AIFA di inserimento dell'IFX sottocute nella lista dei farmaci sottoposti alla legge 648/96. Verrà diffusa in modo tale che ritiene, la possa firmare. Se accettata, consentirà una più facile prescrizione di questo farmaco.

- 2. Manifestazioni tromboemboliche nelle malattie infiammatorie croniche pediatriche.** (Labriola F) Presentano Carolina Arsani e Flavio Labriola: si propone una raccolta retrospettiva della casistica italiana degli ultimi 15 anni, con l'obiettivo soprattutto di valutare l'outcome nel lungo termine (strategia di profilassi/tp anticoagulante, evoluzione dell'evento tromboembolico, ricorrenza). È stato già inviato un database ai Centri. È in corso di valutazione da parte del CE Emilia Romagna, dopo l'approvazione (attesa per aprile, salvo problemi), verrà diffuso il protocollo e il parere favorevole per la sottomissione ai CE degli altri Centri.
- 3. Natural history of ulcerative colitis in children: medication exposure and associated colectomy risk over time** (D'Arcangelo G, Aloï M). Presenta Giulia D'Arcangelo: studio da registro che mira a valutare la storia naturale della colite ulcerosa nei bambini e studiare (primary outcome) il rischio di colectomia nel tempo nei 2 periodi 2009-2015 e 2016-2021 in relazione alla medication exposure. Lo studio prende il via da un precedente studio EPIMAD. L'idea è cominciare la raccolta dati da registro a partire da Aprile 2024, previa approvazione CE e iniziare le analisi da Settembre 2024. Si invitano i Centri ad aggiornare il Registro con nuove diagnosi e nuovi Follow up. Si fa presente che la voce "terapia" è presente sia nella scheda terapia che nella scheda follow up quindi si invitano i Centri ad aggiungere la terapia in entrambe le schede perché in fase di estrazione alcuni dati potrebbero non essere registrati. Il subset di pz che abbia ricevuto una colectomia e che abbiano ricevuto almeno una valutazione endoscopica della pouch, potranno essere reclutati per uno studio successivo per valutare il tasso di cuffiti e pouchiti e per individuare eventuali fattori predittivi pre-chirurgia di tali outcome.

4. **Valutazione dell'impatto dell'obesità nelle IBD** (Martinelli M., Miele E). Presenta Massimo Martinelli: è uno studio caso controllo con rapporto 1:7, quindi vengono richiesti almeno 3 pz obesi e 21 normopeso. Una prima deadline del 15/4 per la raccolta retrospettiva dei dati è suscettibile di estensione, mentre poi c'è la valutazione della qualità di vita che sarà prospettica. Chiunque volesse aderire può inviare richiesta.
5. **Anti-TNFalpha biosimilar cross and reverse-switching in pediatric IBD** (Scarallo L, Dipasquale V.). Presenta Scarallo: È uno studio che mira a dimostrare la sicurezza dello switch tra un biosimilare ed un altro oppure fra biosimilare e originator. Follow up minimo 6 mesi. Deadline di circa 2 mesi per poter effettuare le prime analisi.

Gruppo di Studio Microbiomica Clinica

Maria Teresa Illiceto presenta le attività del Gruppo di Studio di cui è referente.

Nei prossimi giorni verrà diffusa una survey dal titolo “ diffusione del test del microbiota fecal a scopo diagnostico/terapeutico sul territorio nazionale in età pediatrica”

Il GdS vorrebbe inoltre proporre prossimamente: una Review per definire l'utilità/opportunità del test del microbiota fecale in età pediatrica (Berni Canani) e un documento per la lettura e l'interpretazione del test del microbiota fecale volta ad indicare i requisiti minimi dei test di analisi del microbiota da utilizzare (Francavilla).

Contatti dell'Area IMIBD:

matteo.bramuzzo@burlo.trieste.it

flavio.labriola@ausl.bologna.it

sigenp@biomedia.it

Matteo Bramuzzo, Coordinatore

Flavio Labriola, Segretario