

# GRANULOCITO-MONOCITO AFERESI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO; REVISIONE DELLA LETTERATURA E DATI DEL REGISTRO ITALIANO DI AFERESI TERAPEUTICA

## Registro Nazionale di Aferesi Terapeutica Stefano Passalacqua, Pietro Manuel Ferraro

U.O. Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, UCSC, Roma  
Con la collaborazione di 24 U.O. di Gastroenterologia\*

### Granulocyte-monocyte apheresis for the treatment of inflammatory bowel disease

*We review the available literature on granulocyte-monocyte apheresis for the treatment of inflammatory bowel disease and report the outcome data of a multicenter observational study from the Italian registry for therapeutic apheresis.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of this article.

### KEY WORDS:

Ulcerative Colitis,  
Granulocyte-monocyte apheresis,  
Crohn's disease,  
Clinical response

### PAROLE CHIAVE:

Colite ulcerosa,  
Granulocito-Monocito Aferesi,  
Malattia di Crohn,  
Risposta Clinica

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Stefano Passalacqua  
Unità Operativa Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, UCSC,  
Via Giuseppe Moscati 35  
00168 Roma  
e-mail: passalacqua@aferesi.it

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (*inflammatory bowel diseases*, IBD) rappresentano una condizione frequente nella popolazione generale, la cui incidenza è in aumento. L'eziologia delle IBD non è tuttora nota, ma si ritiene che svolgano un ruolo importante fattori genetici e immunologici che favoriscono la flogosi della parete intestinale. In questo ambito, sembrano svolgere un ruolo importante neutrofili e monociti.

Le opzioni terapeutiche per l'IBD, consistenti in farmaci anti-infiammatori, steroidi e immunosoppressori, spesso non consentono di ottenere un buon controllo della malattia. La somministrazione cronica di farmaci è, inoltre, talora associata a effetti avversi anche severi. In tali casi si rende, talora, necessario il trattamento chirurgico.

La Granulocito-Monocito Aferesi (GMA) è un trattamento non farmacologico dell'IBD basato sulla leucocito-afèresi selettiva. Questo approccio mira, dunque, a ridurre il numero di leucociti circolanti, che vengono sostituiti da nuovi leucociti non attivati.

L'evidenza della letteratura sull'efficacia del trattamento con GMA nell'IBD è controversa e deriva principalmente da dati osservazionali e di registro e da alcuni *trial* randomizzati relativamente piccoli.

Liung et al. (1) hanno riportato i risultati di una coorte scandinava costituita da 100 pazienti consecutivi (52 con colite ulcerosa [CU], 44 con malattia di Crohn [MC] e 4 con colite indeterminata [CI]) trattati con GMA. L'indicazione, nel 97% della popolazione, era rappresentata da steroido-refrattarietà o steroido-

dipendenza. L'incidenza cumulativa di remissione o risposta clinica era del 75% per i pazienti con CU e del 64% per i pazienti con MC dopo una mediana di *follow-up* di 17 mesi.

Risultati simili sono stati riportati da Hibi et al. (2) in una popolazione giapponese di 656 pazienti, con un'incidenza di *outcome* positivo pari al 77.3% dopo il trattamento con GMA.

In nessuna delle due coorti venivano riportati effetti avversi severi.

Nell'ambito dei *trial* clinici pubblicati, Hanai et al. (3) hanno randomizzato 69 pazienti con CU steroide-dipendente a GMA o prednisolone e riportato un'incidenza di remissione dell'83% nel gruppo GMA e del 65% nel gruppo prednisolone.

Nell'unico *trial* eseguito contro *sham placebo*, però, Sands et al. (4) non hanno riscontrato una significativa differenza tra pazienti trattati con GMA e con *sham* né in uno studio pilota su 47 pazienti né nello studio principale su 168 pazienti con IBD.

**TABELLA I** - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI TRATTATI CON GMA

	Colite ulcerosa (n = 194)	Malattia di Crohn (n = 36)
Anni	44.6 (13.8)	36.9 (11.7)
Maschi	127 (65.8)	21 (56.8)
<i>Disease duration</i> (years) (median, IQR)	6.0 (6.0)	10.5 (10.0)
Estensione della malattia		-
Proctite	4 (2.1)	
Colite sinistra	78 (40.4)	
Pancolite	111 (57.5)	
Localizzazione della malattia	-	
Ileale		7 (19.4)
Colica		3 (8.3)
Ileo-colica		26 (72.2)
Severità della malattia		-
Remissione	1 (0.5)	
Lieve	18 (9.3)	
Moderata	160 (82.9)	
Severa	14 (7.3)	
Tipologia di malattia	-	
Infiammatoria		22 (61.1)
Stenosante		5 (13.9)
Fistolizzante		9 (25.0)
Fumo	23 (11.9)	8 (21.6)
Anamnesi farmacologica		
Aminosalicilati	179 (92.7)	35 (94.6)
Corticosteroidi	181 (93.8)	36 (97.3)
Azatioprina	73 (37.8)	19 (51.4)
Metronidazolo	11 (5.7)	10 (27.0)
Ciclosporina	3 (1.6)	3 (8.1)
Anticorpi monoclonali	16 (8.3)	8 (21.6)
CAI basale (CU)	7.5 (3.2)	-
CDAI basale (MC)	-	219 (72)
Emoglobina (g/dL)	12.5 (1.8)	12.6 (1.5)
Leucociti (10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	9.0 (3.4)	8.7 (3.0)
VES (mm/h)	33 (27)	37 (43)

Dati discreti riportati come percentuale; dati continui riportati come media e deviazione standard tranne VES (mediana e range interquartile)  
 Abbreviazioni: CU, colite ulcerosa; MC, morbo di Crohn; VES, velocità di eritrosedimentazione

Abbiamo, quindi, analizzato i dati inseriti nel Registro Adacolumn afferente al Registro Nazionale Aferesi Terapeutica. L'analisi comprende dati provenienti da 230 pazienti (194 CU, 36 MC) trattati con GMA in 24 U.O. di Gastroenterologia nel periodo 2004-2010, le cui caratteristiche principali sono riportate nella Tabella I.

A 3 mesi, l'outcome positivo (remissione o risposta clinica) veniva ottenuto nel 77.7% dei pazienti (remissione 72.0%, risposta clinica 5.7%). L'outcome cumulativo a 12 mesi era dell'87.1% per pazienti con CU e del 77.4% per pazienti con MC. Non sono stati riportati eventi avversi severi.

In conclusione, i dati a disposizione suggeriscono che la GMA può rappresentare un trattamento efficace e sicuro per pazienti con IBD non responsiva alla terapia medica, ma solo futuri trial clinici randomizzati con adeguata numerosità campionaria potranno chiarire definitivamente il ruolo della GMA nell'armamentario terapeutico attualmente a disposizione del gastroenterologo nella gestione dei pazienti con IBD.

## RIASSUNTO

*Riportiamo i dati della letteratura disponibile sul trattamento delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino con Granulocito-Monocito Aferesi e i dati di uno studio osservazionale multicentrico ricavati dal Registro Italiano di Aferesi Terapeutica.*

\*Dr. Bresci Giampaolo, A.O.U. Pisana, Pisa;  
Dr.ssa D'Ovidio Valeria, Policlinico Umberto I, Roma;  
Dr. Astegiano Marco, ASO Molinette, Torino;  
Dr.ssa Principi Mariabeatrice, Policlinico, Bari;  
Dr. Testa Roberto, Osp. Santa Corona, Pietra Ligure;  
Dr.ssa D'Incà Renata, Az/Osp Padova;  
Dr.ssa Valpiani Daniela, Ospedale Morgagni, Forlì;

Dr. Armuzzi Alessandro, C.I. Columbus, Roma;  
Dr. Sablich Renato, AOS S. Maria degli Angeli, Pordenone;  
Dr.ssa Cavallaro Flaminia, IRCCS Policlinico, San Donato Milanese;  
Dr. Costa Francesco, Az. Osp. Universitaria, Cisanello;  
Dr.ssa Di Leo Vincenza, ULSS 13 Dolo, VE;  
Dr.ssa Colombo Elisabetta, Osp. Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; Dr.ssa Santini Alessia, AUC Careggi, Firenze;  
Dr.ssa Aratari Annalisa, San Filippo Neri, Roma;  
Dr. Lecis Pierenrico, Ospedale San Martino, Belluno;  
Dr.ssa Saladino Valeria, IRCCS Policlinico, Milano;  
Prof. Riegler Gabriele, A.O.U. Policlinico-SUN, Napoli;  
Dr. Marco Marino, Az. Osp. Universitaria, Udine;  
Dr.ssa Calella Francesca, AUSL 11, Empoli;  
Dr.ssa Ricci Chiara, Spedali Civili, Brescia;  
Dr.ssa Guidi Maria Luisa, Università Cattolica S. Cuore, Roma;  
Dr. Repaci Giuseppe, H. di Magenta/Az.Osp. Legnano, Magenta;  
Dr. Silla Michele, Ospedale Vasto.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ljung T, Thomsen OØ, Vatn M, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 221-7.
2. Hibi T, Sameshima Y, Sekiguchi Y, et al. Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan. *Dig Liver Dis* 2009; 41 (8): 570-7.
3. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004; 70 (1): 36-44.
4. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135 (2): 400-9.