

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

Linee guida canadesi per la gestione della malattia di Crohn in età pediatrica

Commento a cura di Salvatore Pellegrino

UO Gastroenterologia pediatrica e Fibrosi Cistica - AOU "G. M. Martino" Policlinico di Messina

L'incidenza e la prevalenza delle malattie infiammatorie intestinali croniche sono in drammatico incremento nel mondo con conseguente aumento di morbilità e mortalità ed incremento della spesa sanitaria. In età pediatrica la prevalenza stimata della malattia di Crohn è di 58 casi su 100.000 [1]. Recentemente sono state pubblicate linee guida sulla gestione medica della malattia di Crohn (MC) luminale curate dalla rete canadese delle malattie infiammatorie croniche intestinali pediatriche coadiuvata dalla società canadese di gastroenterologia (CAG) [2]. Queste linee guida si propongono di aggiornare quelle delle società europee (ECCO/ESPGHAN) pubblicate ad aprile 2014 prodotte in accordo ai livelli di evidenza dell'Oxford Centre for evidence-based medicine (EBM) [3]. I livelli di evidenza e quindi la forza delle raccomandazioni sono stati definiti sostanzialmente solo in base al tipo di studi clinici senza che sia stata fatta formalmente una valutazione critica della qualità degli studi inclusi. Metodologia: un gruppo di 15 gastroenterologi pediatrici (canadesi ed americani) hanno valutato la qualità dell'evidenza scientifica e prodotto le relative raccomandazioni secondo il sistema GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation). In questo approccio, il tipo di studio clinico incluso è solo uno degli elementi di un processo di valutazione sistematica e sequenziale che porta in ultima analisi al grado di raccomandazione [4]. La ricerca sistematica della letteratura ha incluso lavori fino a giugno 2017. Le aziende farmaceutiche Abbvie e Takeda produttrici di farmaci antiTNF hanno contribuito con fondi alla stesura delle linee guida. 13 dei 15 membri del gruppo hanno dichiarato conflitti di interesse per quanto riguarda farmaci antiTNF.

Risultati

Le linee guida hanno prodotto 25 raccomandazioni, 22 di trattamento e 3 di strategia e gestione della terapia, quali valutazione genotipo o attività tioguanina metiltransferasi, dosaggio metaboliti antiTNF e valutazione della guarigione mucosale. Su altri 14 argomenti non sono state prodotte raccomandazioni per assenza di evidenze.

Le linee guida canadesi si differenziano dalle raccomandazioni delle linee guida ECCO/ESPGHAN sostanzialmente nei seguenti argomenti:

- non si esprimono sull'uso della mesalazina come terapia di induzione e mantenimento della remissione nel Crohn lieve;
- non si esprimono sull'uso degli antibiotici nell'induzione della remissione del Crohn lieve per motivi di sicurezza (safety);
- non è stata prodotta una raccomandazione sull'utilizzo delle tiopurine nel maschio per mantenere la remissione;
- dopo un anno di terapia con tiopurine o metotrexato viene

raccomandata valutazione della guarigione mucosale (mucosal healing) mediante endoscopia;

- quando si avvia nel maschio infliximab o adalimumab, il gruppo si esprime contro l'uso combinato con tiopurine per motivi di sicurezza;

- in caso di terapia combinata con antiTNF, nei maschi viene suggerita terapia con metotrexato per motivi di sicurezza.

Discussione

Nonostante la rigorosa metodologia EBM secondo l'approccio GRADE, le raccomandazioni si riducono nella maggior parte dei casi ad "opinioni" di esperti tenuto conto dei livelli di evidenza dedotte in maggior parte da studi randomizzati e controllati (RCT) o revisioni sistematiche (SR) e metanalisi (MA) di studi in adulto.

Le 22 raccomandazioni terapeutiche si basano infatti su solo 2 SR e 10 RCT pediatrici di cui ben 3 sulla budesonide e tutti, tranne uno, definiti di bassa qualità per il rischio di bias. Gli stessi autori dichiarano che "la gestione del Crohn pediatrico è stata studiata in maniera inadeguata, con la maggior parte dei dati estrapolati da studi di adulti". Nonostante non sia stata prodotta raccomandazione per l'uso del metotrexato nell'induzione della remissione, per mancanze di evidenze, viene poi scritto che "poiché ci sono pochi trattamenti per la MC, che è una malattia a lungo termine, il metotrexato è un farmaco potenzialmente utile che non dovrebbe essere scartato". Questa dichiarazione è molto distante da un approccio veramente EBM.

Conclusioni

Non basta e non serve una metodologia EBM rigorosa a supporto di una linea guida se non esistono studi scientifici adeguati a produrre raccomandazioni forti che siano indipendenti dalle opinioni di esperti. C'è urgente bisogno di RCT (senza placebo) anche su farmaci classici immunomodulatori per colmare il gap di conoscenze scientifiche e realizzare linee guida che possano permettere ai clinici di modificare significativamente la storia naturale della MC pediatrica. È compito delle società scientifiche che nella pratica producono le linee guida (e spesso gli studi clinici a supporto, direttamente o indirettamente tramite le case farmaceutiche) farsi garanti della qualità degli studi realizzati al fine di colmare tale gap di conoscenza.

Conflitti d'interesse

L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse.

1. Benchimol EI, et Al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(1). 423-439
2. Mack DR, et Al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):320-348.
3. Ruemmele FM et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
4. Atkins D, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490-1494.

Gastroenterology 2019;157:320-348

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease

David R. Mack,^{1,2,3} Eric I. Benchimol,^{1,2,3,4} Jeff Critch,^{3,5} Jennifer deBruyn,^{3,6} Frances Tse,⁷ Paul Moayyedi,⁷ Peter Church,^{3,8} Colette Deslandres,^{3,9} Wael El-Matary,^{3,10} Hien Huynh,^{3,11} Prévost Jantchou,^{3,9} Sally Lawrence,^{3,12} Anthony Otley,^{3,13} Mary Sherlock,^{3,14} Thomas Walters,^{3,8} Michael D. Kappelman,¹⁵ Dan Sadowski,¹⁶ John K. Marshall,⁷ and Anne Griffiths^{3,8}

¹Children's Hospital of Eastern Ontario Inflammatory Bowel Disease Centre, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada; ²Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ³Ch.I.L.D. Foundation Canadian Children IBD Network, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁴School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ⁵Faculty of Medicine, Memorial University, St John's, Newfoundland and Labrador, Canada; ⁶Section of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁷Division of Gastroenterology and Farmcombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁸IBD Centre, Department of Paediatrics, SickKids Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada; ¹⁰Section of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada; ¹¹Department of Pediatrics (Gastroenterology), Stollery Children's Hospital, Edmonton, Alberta, Canada; ¹²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ¹³Division of Gastroenterology and Nutrition, IWK Health Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada; ¹⁴Division of Pediatric Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ¹⁵Division of Pediatric Gastroenterology, University of North Carolina, Hospital-Children's Specialty Clinic, Chapel Hill, North Carolina; and ¹⁶Division of Gastroenterology, Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Alberta, Canada

BACKGROUND & AIMS: We aim to provide guidance for medical treatment of luminal Crohn's disease in children. **METHODS:** We performed a systematic search of publication databases to identify studies of medical management of pediatric Crohn's disease. Quality of evidence and strength of recommendations were rated according to the GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) approach. We developed statements through an iterative online platform and then finalized and voted on them. **RESULTS:** The consensus includes 25 statements focused on medical treatment options. Consensus was not reached, and no recommendations were made, for 14 additional statements largely due to lack of evidence. The group suggested corticosteroid therapies (including budesonide for mild to moderate disease). The group suggested exclusive enteral nutrition for induction therapy and biologic tumor necrosis factor antagonists for induction and maintenance therapy at diagnosis or at early stages of severe disease, and for patients failed by steroid and immunosuppressant induction therapies. The group recommended against the use of oral 5-aminosalicylate for induction or maintenance therapy in patients with moderate disease, and recommended against thiopurines for induction therapy, corticosteroids for maintenance therapy, and cannabis in any role. The group was unable to clearly define the role of concomitant immunosuppressants during initiation therapy with a biologic agent, although thiopurine combinations are not recommended for male patients. No consensus was reached on the role of 5-aminosalicylates in treatment of patients with mild disease, antibiotics or vedolizumab for induction or maintenance therapy, or methotrexate for induction therapy. Patients in clinical remission who are receiving immunomodulators should be

assessed for mucosal healing within 1 year of treatment initiation. **CONCLUSIONS:** Evidence-based medical treatment of Crohn's disease in children is recommended, with thorough ongoing assessments to define treatment success.

Keywords: GRADE, Inflammatory Bowel Diseases; IBD; TNF.

While inflammatory bowel disease (IBD) has become a global disease, the incidence and prevalence of both pediatric- and adult-onset IBD in Canada remain among the highest worldwide.^{1,2} Canadian data suggest that the incidence may have stabilized among adults, but continues to increase in children, reaching 9/68

Abbreviations used in this paper: 5-ASA, 5-aminosalicylate; CAQ, Canadian Association of Gastroenterology; CD, Crohn's disease; CI, confidence interval; CPQ, clinical practice guideline; EEN, exclusive enteral nutrition; GRADE, Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation; HR, hazard ratio; HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma; IBD, inflammatory bowel disease; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; PEN, partial enteral nutrition; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk; SRMA, systematic review and meta-analysis; TDM, therapeutic drug monitoring; TNF, tumor necrosis factor; TPMT, thiopurine methyltransferase.

Most current article

This article is being published jointly in *Gastroenterology* and *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*.

© 2019 by the AGA Institute and the Canadian Association of Gastroenterology.
016-5056/586.00
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.022>