



ICDS2022SORRENTO

19th INTERNATIONAL CELIAC DISEASE SYMPOSIUM

Riassunto del 19° Simposio Internazionale sulla Celiachia (ICDS)

Umberto Volta,

DIMEC, Università di Bologna



Prevalenza attesa della celiachia nel mondo sulla base di studi basati sulla sierologia e sulla biopsia duodenale

Singh P et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16:823-36



- Prevalenza attesa della celiachia sulla base della positività della sierologia (TGA e / o EmA positività):

- Europa	1.3%
- Asia	1.8%
- Sud America	1.3%
- Nord America	1.4%
- Africa	1.1%
- Oceania	1.4%

Media 1.4%
(95% CI, 1.1-1.7%)

- Prevalenza attesa della celiachia sulla base della biopsia duodenale (atrofia dei villi):

- Europe	0.8%
- Asia	0.6%
- South America	0.4%
- North America	0.5%
- Africa	0.5%
- Oceania	0.8%

:
Media 0.7%
(95% CI, 0.5-0.9%)
*

Makharia GK et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022: 0.8% con sierologia e biopsia; 2% con sola sierologia



Presentazione clinica della celiachia dell'adulto oggi



■ Sintomi

- **Generali** (debolezza, calo di peso, malessere)
- **Gastrointestinali** (diarrea, vomito, dolore addominale, meteorismo, stomatite aftosa, stipsi, sindrome dell'intestino irritabile, anoressia)
- **Metabolici** (anemia, edemi, crampi, difetti smalto dentale)
- **Interessamento muscolare ed osseo** (osteopenia/osteoporosi, fratture, miopatia)
- **Neurologici** (cefalea, parestesie, atassia, depressione, ansia)
- **Anormalità riproduzione** (menarca tardivo, menopausa precoce, aborti ricorrenti, nati pretermine)



Diagnosi di celiachia senza biopsia duodenale in età adulta ? Tavola rotonda ICDS 2022 Sorrento



In Inghilterra dal 2020 diagnosi senza biopsia
se anti-tTG > 10 UNL



In Finlandia dal 2020 diagnosi senza biopsia
se anti-tTG > 10 UNL con positività degli EmA

In tutti gli altri stati Europei, in Sud-America, USA, India ed altri stati dell'Asia non è riconosciuta diagnosi di celiachia senza la biopsia duodenale



Verso una diagnosi senza biopsia anche per la celiachia dell'adulto?

- Evidenza che titoli anticorpali di antitransglutaminasi > 10 volte il valore normale, confermati dalla positività degli EmA, correlano anche in età adulta con atrofia dei villi intestinali con elevato valore predittivo per la diagnosi di celiachia.....

Ma al momento la biopsia nell'adulto è ancora necessaria perché:

- La biopsia duodenale alla diagnosi è un elemento fondamentale per convincere il celiaco adulto che deve seguire una dieta stretta
- La gastroscopia può evidenziare nel celiaco adulto patologie associate (esofagite, gastrite linfocitica, gastrite autoimmune, etc..)
- La biopsia alla diagnosi è di fondamentale importanza nell'adulto per l'eventuale confronto con le biopsie nel follow-up in caso di celiachia non-responder e celiachia refrattaria

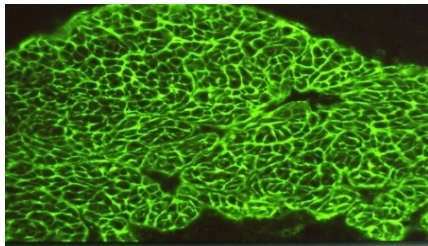
Al momento nessuna variazione nell'approccio diagnostico per la celiachia in età adulta, ma in un prossimo futuro potrebbero essere applicati nuovi criteri
(non immediata rivoluzione, ma possibile evoluzione)



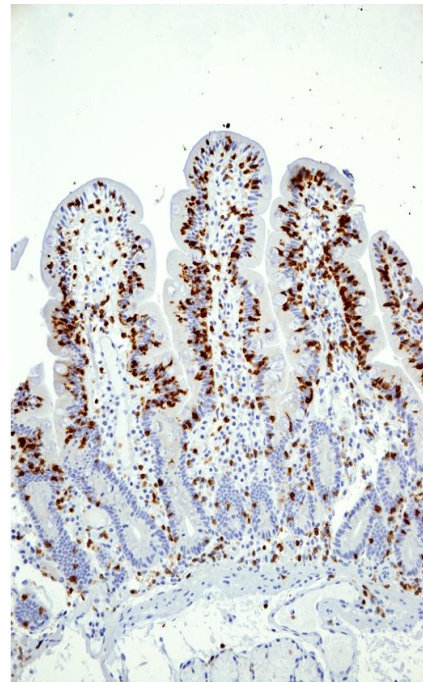


Sfide Cliniche: anticorpi positivi e mucosa non atrofica Malattia Celiaca Potenziale (MCP)

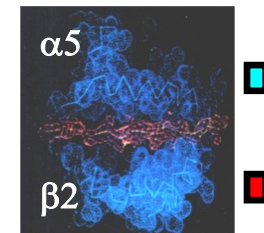
Anticorpi Endomisio



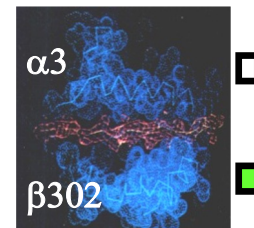
Lesione Marsh 0-1



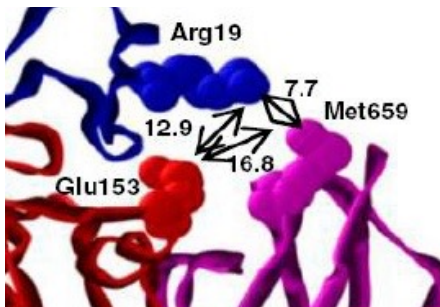
HLA-DQ2 / -DQ8



DQ8



Antitransglutaminasi



Sebbene i criteri diagnostici siano ben definiti, MCP rimane un'area grigia con molti punti da chiarire.... In particolare:

Dieta libera o dieta aglutinata?



Dieta senza glutine (GFD) o con glutine (GCD) nella celiachia potenziale dell'adulto?

Una decisione difficile da prendere





Sfide Cliniche: anticorpi negativi e mucosa atrofica

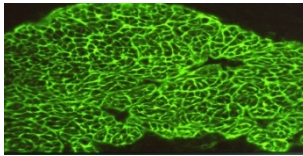
Celiachia sieronegativa (in pratica presente solo nell'adulto, rarissima in età pediatrica)

La maggioranza dei celiaci ha sierologia positiva

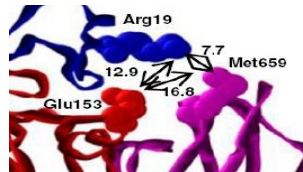
92-98%



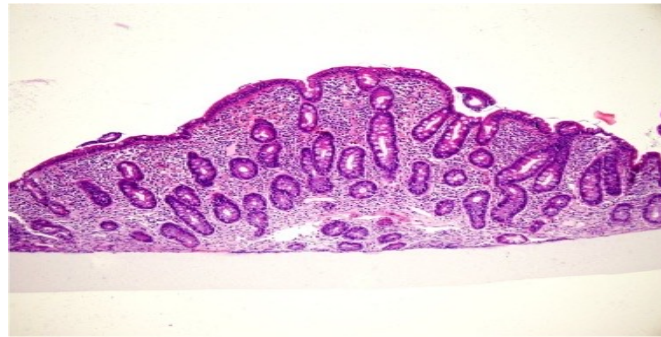
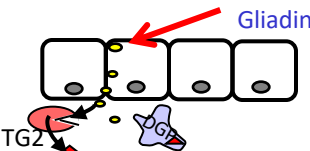
EmA



tTGA



DGP-AGA



Una minoranza dei celiaci non ha anticorpi

2-8%

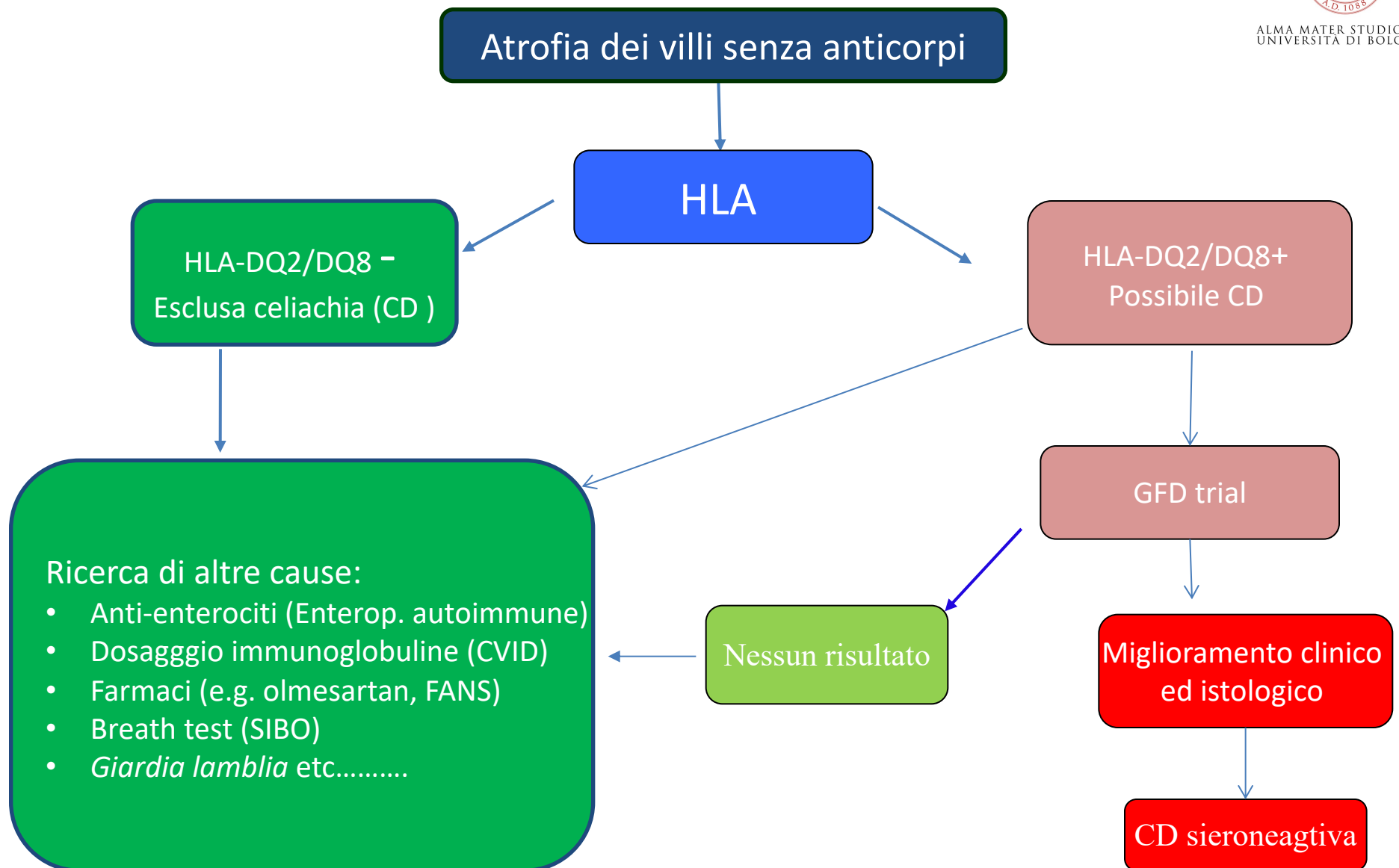


Diagnosi differenziale della celiachia sieronegativa con:

- Enteropatia autoimmune
- Giardiasi
- Immunodeficienza comune variabile
- Enteropatia da farmaci (Sartani)
- Contaminazione batterica (SIBO)
- Sprue tropicale
- Mibo di Crohn



Come diagnosticare la celiachia sieronegativa





Dieta senza glutine:
al momento unica terapia per la celiachia
“molte luci” e “poche ombre”

LUCI

- ▲ Risoluzione sintomi intestinali ed extra-intestinali
- ▲ Remissione istologica
- ▲ Remissione sierologica
- ▲ Prevenzione patologie autoimmuni
- ▲ Protezione da complicanze (malattia celiaca refrattaria)



OMBRE

- ▲ Possibile deficit di minerali e vitamine
- ▲ Sindrome metabolica
- ▲ Aumentato rischio cardiovascolare
- ▲ Problemi psicologici

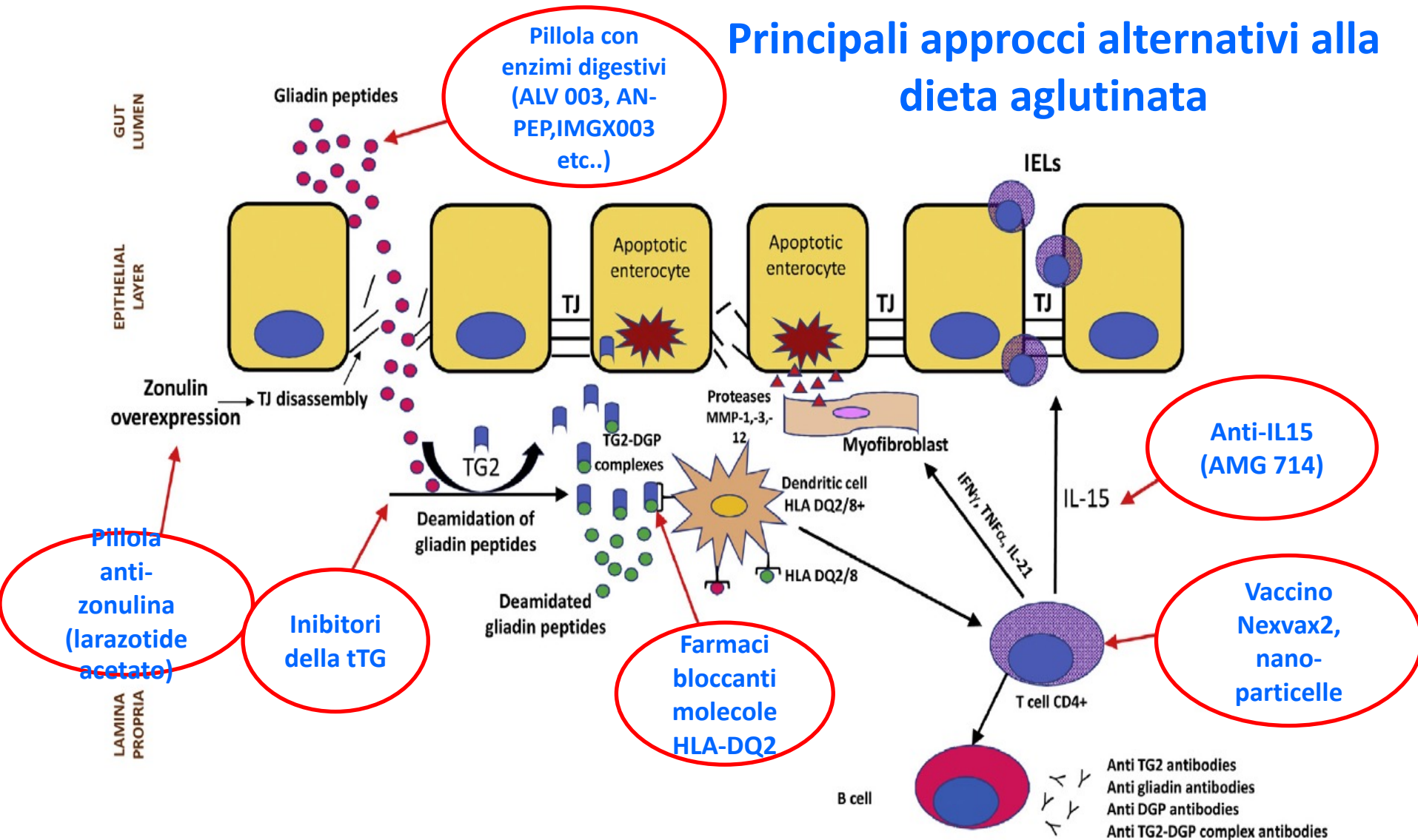


Esigenze insoddisfatte (unmet needs) della dieta aglutinata

- **Percorso educativo per una sana e corretta alimentazione senza glutine**
- **Miglioramento della qualità nutrizionale dei prodotti commerciali gluten-free in termini di riduzione del loro contenuto in acidi grassi saturi, conservanti ed addensanti**
- **Una migliore accettazione della diagnosi di celiachia in grado di eliminare le problematiche che spesso si associano al fatto che vi è una visione negativa della nuova condizione**
- **Riduzione dei costi dei prodotti gluten-free**
- **Sviluppo di terapie alternative alla dieta aglutinata in grado di alleviare i sintomi dopo inconsapevole introduzione di glutine con la speranza di poter un domani sostituire la dieta aglutinata con un farmaco o un vaccino che consenta di reintrodurre il glutine nella dieta di tutti i giorni**



Principali approcci alternativi alla dieta aglutinata





Glutenase (IMGX003): in grado di attenuare il danno mucosale indotto da 2 grammi di glutine

- Trial in doppio cieco con placebo in 34 celiaci a dieta aglutinata stretta randomizzati per ricevere ALV003 e placebo insieme a 2 grammi di glutine per 6 settimane
- Indicatori da valutare: rapporto villi/cripte, numero di linfociti intraepiteliali nella biopsia dell'intestino tenue, sintomi valutati da GSRS, IgA anti-TG2 a livello sierico ed intestinale
- Riscontro di danno mucosale nel gruppo placebo in confronto con il gruppo trattato con ALV003 ($P < 0.05$)
- Nessuna differenza significativa fra i due gruppi per i sintomi, e gli anticorpi anti-TG2 sierici ed intestinali
- Conclusione: ALV003 attenua il danno intestinale glutine-indotto in presenza di 2 grammi di glutine



Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies

Lancet Gastroenterol Hepatol
2017; 2: 479–93



Gautam Goel, Tim King, A James Daveson, Jane M Andrews, Janakan Krishnarajah, Richard Krause, Gregor J E Brov, Charles F Barish, Roger Epstein, Timothy P Kinney, Philip B Miner Jr, Jason A Tye-Din, Adam Girardin, Juha Taavela, Alina Popp, John Sidney, Markku Maki, Kaela E Goldstein, Patrick H Griffin, Suyue Wang, John L Dzuris, Leslie J Williams, Alessandro Sette, Ramnik J Xavier, Ludvig M Sollid, Bana Jabri, Robert P Anderson

Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study

EBioMedicine 26 (2017) 78–90

A. James M. Daveson^a, Hooi C. Ee^b, Jane M. Andrews^c, Timothy King^d, Kaela E. Goldstein^f, John L. Dzuris^f, James A. MacDougall^e, Leslie J. Williams^f, Anita Treohan^f, Michael P. Cooreman^f, Robert P. Anderson^{f,*}

- Meccansimo d'azione: induzione di tolleranza verso i peptidi di glutine
- Efficacia di Nexvax2 somministrato a dosi progressivamente crescenti nel ridurre gli effetti collaterali e nel consentire livelli di dose di mantenimento più elevati per l'immunoterapia specifica per l'immunoterapia specifica per la celiachia
- La dose di 900 µg, raggiunta gradualmente, non provocava né alterazione della mucosa duodenale né secrezione di citochine in grado di danneggiare l'intestino tenue
- Questi risultati supportano la sicurezza e la tollerabilità di dosi crescenti di Nexvax2 consentendo pertanto l'utilizzo di dosi di mantenimento elevate di vaccino in futuri trial clinici





Inibitori della transglutamiansi tissutale (trial ZED 1227)

- Trial randomizzato controllato che ha incluso 159 celiaci a dieta aglutinata che ricevevano una delle tre dosi di ZED 1227 (10, 50 o 100 mg/die per 6 settimane) o in alternativa placebo
- Challenge con 3 grammi di glutine/die
- Tutti e tre i dosaggi di ZED 1227 erano in grado di ridurre il danno della mucosa intestinale osservato invece nel gruppo che assumeva il placebo
- Scarsi effetti collaterali non severi (rash cutanei, sintomi intestinali)
- Promettenti risultati per il trattamento della celiachia non responder alla dieta aglutinata e per la celiachia refrattaria di tipo 1

RESEARCH SUMMARY

A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease

Schuppan D et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2032441

CLINICAL PROBLEM

In celiac disease, transglutaminase 2, an autoantigen, causes deamidation of certain glutamine residues in gluten peptides. This process triggers T cells to damage the mucosa in the small intestine. Current treatment is limited to following a strict gluten-free diet.

CLINICAL TRIAL

Design: A phase 2, proof-of-concept, randomized, controlled trial to assess the efficacy and safety of ZED1227, a selective oral transglutaminase 2 inhibitor, during gluten challenge in patients with well-controlled celiac disease.

Intervention: 159 adults with confirmed celiac disease controlled by diet were assigned to one of three doses of ZED1227 (10, 50, or 100 mg) or placebo daily for 6 weeks. Participants ate a biscuit containing 3 g of gluten each morning and otherwise followed their regular gluten-free diet. The primary end point was attenuation of gluten-induced mucosal damage, as measured by the ratio of villus height to crypt depth in duodenal-biopsy samples.

RESULTS

Efficacy: All three doses of ZED1227 led to significantly less gluten-induced mucosal damage at 6 weeks than placebo.

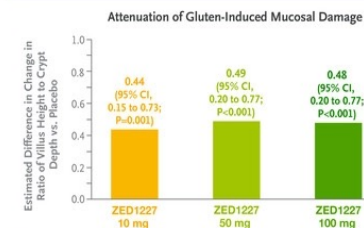
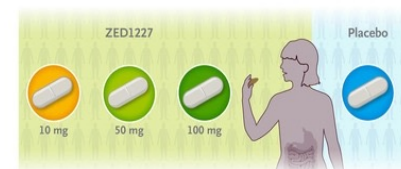
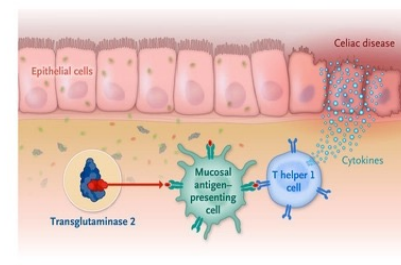
Safety: Most adverse events occurred at a similar incidence in the ZED1227 groups and the placebo group. Rash developed in 3 patients in the 100-mg ZED1227 group.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

- Whether efficacy and safety would be similar in a larger group of patients over a longer time.
- Whether effectiveness will be seen with real-world consumption of small amounts of gluten.

Links: Full article | NEJM Quick Take | Editorial



CONCLUSIONS

In this preliminary trial, the investigational transglutaminase 2 inhibitor ZED1227 attenuated gluten-induced duodenal mucosal damage, as compared with placebo, in patients with celiac disease.



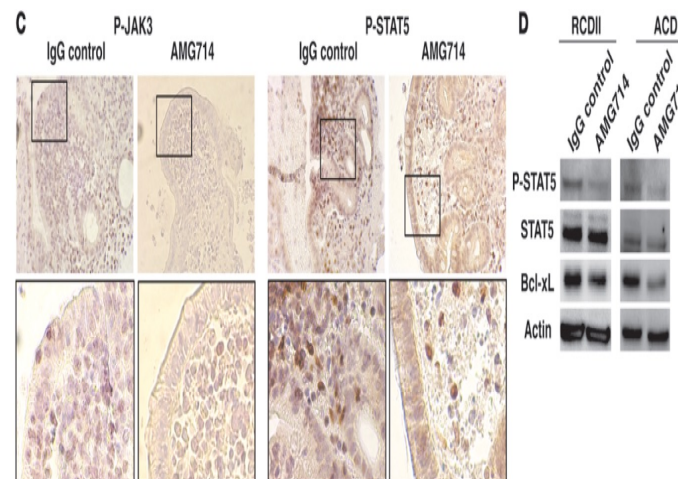
Sicurezza ed efficacia dell'anti-IL15 (AMG714) nella terapia della malattia celiachia refrattaria di tipo 2

- Risultati preliminari di un trial di fase 2°, randomizzato in doppio cieco , con placebo, hanno confermato un'azione anti-apoptotica sui linfociti intra-epiteliali
- Il farmaco potrebbe trovare applicazione nel trattamento della celiachia refrattaria di tipo 2
- Tali dati del tutto preliminari andranno confermati su più ampia casistica
- Per ora si può affermare che il farmaco è stato ben tollerato

Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study



Christophe Cellier, Gerd Bouma, Tom van Gils, Sherine Khater, Georgia Malamut, Laura Crespo, Pekka Collin, Peter H R Green, Sheila E Crowe, Wayne Tsuji, Eric Butz, Nadine Cerf-Bennussan, Elizabeth Macintyre, Jane R Parnes, Francisco Leon, Olivier Hermine, Chris J Mulder, the RCD-II Study Group Investigators*



AMG 714 triggers an antiapoptotic pathway in intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in CD-associated inflammation /lymphomagenesis

Research in context

Evidence before this study

No drug therapy is approved to treat type 2 refractory coeliac disease (also known as pre-enteropathy-associated T-cell lymphoma). Corticosteroids, chemotherapy, and hemopoietic stem-cell transplantation treatments for refractory coeliac disease type 2 have shown poor efficacy and carry substantial safety risks. We searched PubMed using the terms "refractory coeliac", "RCD", "interleukin 15", and "IL-15" for articles published in English up to Sept 21, 2018. No clinical trials have been published in which anti-IL-15 therapy is tested as a treatment for refractory coeliac disease type 2.

Added value of this study

This study confirms the role of IL-15 in driving aberrant intraepithelial lymphocytes and other abnormalities in

refractory coeliac disease type 2. Although the anti-IL-15 treatment for 10 weeks did not achieve a statistically significant difference in the primary endpoint (aberrant intraepithelial lymphocytes enumerated by flow cytometry), benefits were seen in intraepithelial lymphocyte T-cell receptor clonality and in the reduction of diarrhoea in a small patient population in the study, with similar reductions in other endpoints such as histology. The safety profile was acceptable for this serious condition.

Implications of all the available evidence

These findings suggest that blocking the IL-15 pathway might be a promising treatment for refractory coeliac disease type 2, which is a rare disease with suboptimal treatment options. Further study of AMG 714 is warranted.



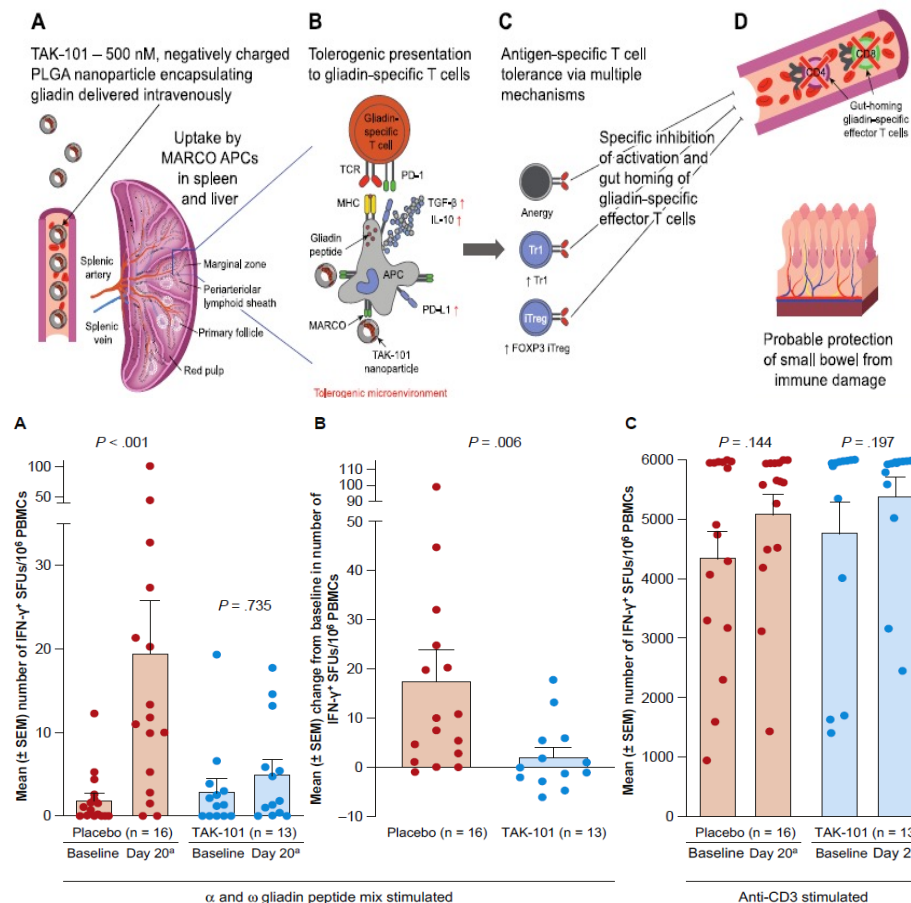
Dalle nanoparticelle un nuovo trattamento desensibilizzante per la celiachia

Gastroenterology 2021;161:66–80

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

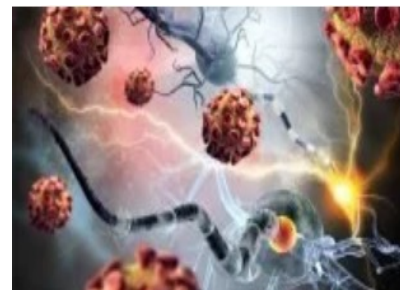
TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Ciarán P. Kelly,^{1,*} Joseph A. Murray,^{2,*} Daniel A. Leffler,^{3,4} Daniel R. Getts,^{5,6} Adam C. Bledsoe,⁷ Glenna Smithson,⁴ M. Roy First,⁵ Amy Morris,⁵ Michael Boyne,⁵ Adam Elhofy,⁵ Tsung-Teh Wu,⁸ Joseph R. Podojil,^{5,6} and Stephen D. Miller,^{6,9} on behalf of the TAK-101 Study Group



- Studio di fase 2 basato sulla somministrazione e.v di nanoparticelle biodegradabili contenenti glutine che inducono il sistema immunitario a non reagire all'antigene. Iniettando le nanoparticelle nel flusso sanguigno, in un primo momento l'antigene passa inosservato e solo successivamente, cioè dopo che la nanoparticella è stata degradata da un macrofago, viene presentato alle cellule immunitarie che così si convincono della sua non pericolosità e tollerano la sua presenza

- Il meccanismo di azione può essere paragonato ad un «cavallo di Troia» in grado di ingannare il sistema immunitario





Grazie per l'attenzione

Siamo pronti per rispondere alla vostre domande