

AMICI LIGURIA

Periodico trimestrale d'informazione e divulgazione
dell'associazione A.M.I.C.I.

Dicembre 2002

Anno 4 - Numero 4

IN QUESTO NUMERO:

- ❑ **Terapia chirurgica nella CU**
- ❑ **Esami endoscopici nella prevenzione delle malattie digestive**
- ❑ **La terapia di mantenimento nelle mici**
- ❑ **Terapia antibiotica nella CU**
- ❑ **La nostra prossima iniziativa**

Gentile socio, cara socia,

all'interno troverà il bollettino di c.c.p. per il versamento della quota d'iscrizione per il 2003, che è rimasta invariata a 16 €.

Le raccomandiamo di non perdere l'occasione per contribuire al sostegno di un gruppo di volontariato che in questi anni è cresciuto sensibilmente.

Iscrivendosi, inoltre, potrà ricevere con regolarità il nostro giornale e conoscere così le iniziative che promuoviamo con i medici.

Se non avesse ancora compilato e restituito il QUESTIONARIO inviato con il precedente numero del giornalino, lo faccia! Si tratta di un'importante ricerca conoscitiva, che sarà utile a noi malati ed ai medici specialisti.

Arrivederci a presto e grazie per il sostegno che vorrà confermarci.

LA REDAZIONE

TERAPIA CHIRURGICA NELLA COLITE ULCEROSA

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale la cui terapia è nella maggior parte dei casi di pertinenza medica, ma che talvolta richiede l'esecuzione di un intervento chirurgico; tale strategia terapeutica può essere effettuata in situazioni di particolare gravità (chirurgia d'urgenza) o può essere programmata nei casi di una scarsa risposta alla terapia medica (chirurgia d'elezione).

Chirurgia d'urgenza

Candidati a questo tipo di strategia sono i pazienti affetti da colite ulcerosa cosiddetta fulminante, generalmente estesa a tutto il colon ed associata a marcata compromissione sistemica, quelli in cui insorgono complicanze quali emorragie massive, perforazione o megacolon tossico o quelli con malattia particolarmente severa e refrattaria alla terapia medica. Nel caso delle coliti fulminanti e delle forme

complicate domina il quadro clinico dell'"addome acuto" rapidamente evolutivo verso forme peritonitiche gravate da un alto tasso di mortalità; nei casi di malattia refrattaria concomita spesso uno stato di malnutrizione, ipoprotidemia ed anemizzazione che persiste nonostante prolungata terapia con corticosteroidi ad alte dosi ed antibiotici. L'osservazione clinica attenta ed il monitoraggio radiologico e laboratoristico del paziente sono indispensabili per porre una diagnosi corretta nel minor tempo possibile; in particolare occorre valutare parametri come il numero di evacuazioni giornaliere, la presenza di sangue macroscopicamente visibile nelle feci, la comparsa di febbre, la frequenza cardiaca ed il valore degli indici di flogosi (VES, PCR, alfa 1 glicoproteina acida, alfa 1 antitripsina). Nei casi di una riacutizzazione severa della malattia è necessario iniziare un trattamento medico intensivo e valutare momento per momento la risposta clinica del paziente; tuttavia è ancora oggetto di discussione la durata del periodo di osservazione clinica prima di scegliere la terapia chirurgica. In genere, la mancata risposta alla terapia medica entro i primi 5 giorni di trattamento si associa ad una condizione di steroide-refrattarietà, nel caso di non risposta agli steroidi si può introdurre la terapia con ciclosporina in infusione endovenosa continua che determina un miglioramento nel 50-60% dei casi. Qualora anche la ciclosporina fosse inefficace, vi è un'elevata probabilità di dovere procedere all'intervento.

In urgenza le opzioni chirurgiche sono due, entrambe comunque gravate da un elevato rischio operatorio. La maggior parte dei pazienti viene sottoposta a colectomia subtotala (rimozione di tutto il colon lasciando in situ il retto affondato) e confezionamento di ileostomia temporanea; questo intervento consente di eliminare lo stato tossico generalizzato rimuovendo gran parte dell'intestino malato, determina un rapido miglioramento delle condizioni cliniche del paziente e può essere seguito da un successivo intervento ricostruttivo eseguito in elezione. La ricanalizzazione avviene tramite il confezionamento di un'ileo-ano anastomosi con pouch ileale (IPAA) o di un'ileo-retto anastomosi preferibilmente entro 6 mesi dal primo intervento per evitare l'insorgenza di stenosi rettali. L'eventuale recidiva di malattia a carico della mucosa rettale è normalmente ben controllata con somministrazione locale di mesalazina o steroidi; la maggior parte delle complicanze conseguenti all'intervento in urgenza sono di tipo infettivo a partenza addominale o pelvica. Sono rari i casi in cui la malattia a livello rettale è così severa da generare emorragie massive controllabili solo con rimozione del retto e confezionamento di ileostomia definitiva.

Chirurgia d'elezione

Nei casi di malattia non particolarmente severa, ma scarsamente responsiva alla terapia medica e cronicamente attiva o frequentemente recidivante, l'opzione chirurgica può scaturire da un confronto sereno tra clinico, chirurgo e paziente; l'obiettivo comune deve essere una buona qualità di vita per il paziente, la guarigione dalla malattia, la rimozione del

rischio di complicanze a lungo termine legate alla malattia o alla terapia stessa.

Descriveremo brevemente i due principali tipi di intervento.

Proctocolectomia totale con confezionamento di pouch ileale (IPAA)

Questo intervento è quello più comunemente effettuato nei pazienti con colite ulcerosa e consiste nella rimozione dell'intero colon e del retto, nella costruzione di una sacca con funzione contenitiva con un'ansa ileale e nell'anastomosi (=unione) di questa al canale anale in modo da garantire la continenza e l'evacuazione per via naturale. L'anastomosi può essere eseguita con tecnica manuale oppure utilizzando delle suturatici meccaniche. In quest'ultimo caso l'intervento è gravato da minori complicanze e garantisce un miglior controllo sfinteriale; tuttavia la conservazione di una piccola quantità di mucosa rettale espone al rischio di ricomparsa di alcuni sintomi legati alla malattia di base, quasi sempre ben controllabili con terapia topica. L'intervento di confezionamento della pouch ileale avviene normalmente in più tempi; la costruzione della pouch avviene dopo alcuni mesi dalla proctocolectomia previa esecuzione di alcuni accertamenti tesi a valutare la funzionalità dell'ano e lo stato della mucosa del retto. Dopo la chiusura della pouch ileale il paziente presenta in media 4-5 evacuazioni, è continente e può svolgere tutte le abituali attività.

Complicanze a breve termine

Sono generalmente legate ad infezioni perioperatorie ben controllate dalla terapia antibiotica o a ritardi nella canalizzazione dopo la chiusura dell'ileostomia temporanea. La comparsa di fistole od ascessi lontano dall'intervento chirurgico può essere dovuta alla presenza di una M. di Crohn misconosciuta.

Complicanze a lungo termine

La più frequente è la cosiddetta pouchite, ovvero l'infiammazione della pouch ileale legata a molteplici fattori come la stasi fecale, la sovracrescita batterica e la modificazione del trofismo della mucosa per alterazioni microcircolatorie di tipo ischemico. I primi due elementi giocano un ruolo fondamentale in quanto fisiologicamente l'ileo presenta una concentrazione batterica più bassa di quella colica. All'elevata concentrazione batterica si associa la modificazione della flora microbica, con sviluppo di batteri anaerobi, legata alla stasi fecale.

In genere, gli episodi di pouchite si verificano entro il primo anno dalla chiusura della pouch e possono recidivare in circa il 60% dei casi. Clinicamente la pouchite si presenta con un aumento del numero delle evacuazioni, emissione di feci liquide talvolta mucoematiche; possono essere presenti, inoltre, manifestazioni extraintestinali simili a quelle della colite ulcerosa; l'aspetto endoscopico ed istologico è specifico e le lesioni macroscopicamente rilevabili richiamano quelle della colite ulcerosa.

L'ipotesi che la pouchite sia in gran parte riconducibile alla stasi fecale ed alla sovracrescita batterica giustifica il fatto che la terapia di prima scelta sia basata sull'utilizzo di antibiotici, in particolare metronidazolo,

ciprofloxacina e rifaximina, seguiti dalla somministrazione di fermenti lattici ad alte dosi.

Complicanze più rare sono l'infiammazione del tratto ileale a monte della pouch, normalmente responsiva agli steroidi ed agli antibiotici e la cuffite, cioè l'infiammazione dei pochi cm di mucosa rettale residui all'anastomosi tra pouch e canale anale. Anche la cuffite risponde normalmente alla terapia topica con mesalazina o steroidi.

Per concludere segnaliamo l'insorgenza in alcuni pazienti di pouchite refrattaria, cioè resistente alla terapia antibiotica o recidivante non appena tale terapia viene interrotta. In questi casi buoni risultati si ottengono con terapia antibiotica combinata e successiva somministrazione di una preparazione probiotica ad alti dosaggi (VSL#3) costituita da 900 miliardi di batteri appartenenti ad 8 diversi ceppi, per ogni 6 gr di preparazione. I pazienti trattati con probiotici ad alte dosi mostrano una significativa riduzione delle recidive di pouchite refrattaria.

Proctocolectomia subtotala con ileoettoanastomosi (IRA)

Questo intervento consiste nella rimozione del colon e nel confezionamento di una anastomosi tra retto ed ileo. L'IRA è un intervento più semplice dell'IPAA, praticamente privo di complicanze a breve termine se eseguito in elezione e comunque capace di garantire una naturale via di evacuazione. Le principali complicanze a lungo termine legate a questo intervento sono la recidiva a livello rettale della Colite Ulcerosa (proctite) e la possibilità, seppur minima, dell'insorgenza di cancro rettale. La proctite è generalmente ben controllata con l'applicazione topica di farmaci antinfiammatori (mesalazina, corticosteroidi in clismi, schiume, supposte o gel); il rischio di carcinoma rettale sembra legato alla presenza di displasia già prima dell'intervento. Pertanto l'IRA è controindicata in caso di documentata displasia colica o rettale, resta comunque indispensabile sottoporre i pazienti operati ad uno stretto follow-up endoscopico ed istologico.

C. Morselli, P. Gionchetti, F. Rizzello, A. Venturi, R. Romagnoli, C. Amadini, G. Poggioli, S. Laureti, F. Pierangeli, F. Ugolini, M. Campieri

ESAMI ENDOSCOPICI NELLA PREVENZIONE DELLE MALATTIE DIGESTIVE

L'endoscopia, sia del tratto superiore sia inferiore del tubo digestivo, è una tecnica diagnostica fondamentale, sia per le patologie "benigne" che "maligne" dell'apparato digerente. Il suo ruolo, a livello di prevenzione delle malattie digestive, è codificato per la prevenzione delle neoplasie, particolarmente per i soggetti "a rischio", meno definito e verosimilmente incerto è un ruolo preventivo per le malattie digestive non neoplastiche.

Le condizioni cliniche nelle quali si riconosce un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia neoplastica sono rappresentate da frequenti patologie digestive:

Esofagite da Reflusso: il reflusso gastroesofageo cronico può determinare uno stato di "infiammazione" a carico della mucosa esofagea con varie complicanze, dall'ulcera alla stenosi, sino alla trasformazione metaplasica, con sostituzione dello strato squamoso dell'esofago distale con tre o più centimetri di epitelio colonnare circonfenziale in continuità con la mucosa gastrica. Questa condizione, denominata Esofago di Barrett, viene considerata il risultato finale dell'esposizione protratta al succo acido gastrico ed è ritenuta una potenziale lesione preneoplastica, come inizio di una sequenza di progressione da metaplasia a displasia fino al carcinoma. Lo sviluppo di adenocarcinoma da displasia di basso grado necessita di un periodo di almeno quattro anni, con evidenza di displasia di grado elevato prima dello sviluppo del cancro. In questa sequenza di evoluzione è evidente l'importanza preventiva dell'endoscopia che consente di monitorare lo stadio delle lesioni e gli effetti delle terapie mediche, permettendo quindi di effettuare scelte terapeutiche radicali sia perendoscopiche sia

chirurgiche. Quindi, data l'acquisizione che l'esofago di Barrett è un fattore di rischio per l'adenocarcinoma esofageo si raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia di controllo ogni 1-2 anni.

Ulcera peptica ed infezione da Helicobacter pylori: l'infezione da Hp rappresenta la causa più frequente sia delle gastriti croniche sia delle ulcere gastriche e duodenali. L'endoscopia rappresenta l'esame di scelta per la diagnosi della patologia digestiva correlata ad Hp e quindi evidentemente è l'esame fondamentale per prevenire lo sviluppo di complicanze. L'endoscopia digestiva permette di verificare la cicatrizzazione delle ulcere, identificare, per mezzo delle biopsie per endoscopiche, lesioni displasiche, quindi potenzialmente preneoplastiche, particolarmente nell'ambito di una gastrite cronica atrofica.

Patologia gastrica da FANS: un particolare ruolo preventivo può essere riconosciuto all'endoscopia nella patologia gastrica da farmaci antinfiammatori non steroidei. Il monitoraggio endoscopico pre-terapia può consentire di individuare patologie preesistenti e quindi evitare complicanze gravi come emorragie digestive. La prevenzione delle emorragie può essere attuata mediante l'endoscopia in particolari malattie a rischio come la cirrosi epatica. L'identificazione delle manifestazioni vascolari dell'ipertensione portale, varici esofago-gastriche e gastropatia ipertensiva, con l'eventuale identificazione di fattori endoscopici di rischio di sanguinamento può consentire la scelta di terapie idonee.

Il ruolo dell'endoscopia nella prevenzione di malattia del tratto digestivo inferiore fa riferimento fondamentalmente alla prevenzione del cancro colon

rettale, sia nella popolazione generale sia in particolari malattie a rischio aumentato come la colite ulcerosa.

Prevenzione endoscopica del Cancro Colon Rettale: il razionale della prevenzione endoscopica è dato dal fatto che con altissima frequenza il cancro coloretale insorge per trasformazione di un polipo adenomatoso preesistente; l'identificazione e l'asportazione per endoscopica con seguente esame istologico, rappresenta quindi un evidente mezzo di prevenzione. L'Agency of Health Care Policy and Research ha stimato che un polipo adenomatoso impiega mediamente 10 anni circa per trasformarsi in cancro invasivo. Questo fattore temporale è alla base di ogni programma di screening, che riconosce nella colonscopia il mezzo diagnostico e, di fatto, anche terapeutico fondamentale. La metodica è "invasiva" e non sempre accettata dal paziente, per cui lo screening deve, in alcuni casi, essere sostituito da metodiche di più semplice esecuzione (ricerca del sangue occulto nelle feci, clisma a doppio mezzo di contrasto), spostando in terza linea la colonscopia.

Colite Ulcerosa: il rischio di cancro aumenta nei pazienti affetti da colite ulcerosa, particolarmente oltre

i 20 anni di durata della malattia. La colonscopia è l'esame fondamentale per monitorare questo rischio e per consentire di prendere una decisione terapeutica definitiva come l'intervento chirurgico. Le raccomandazioni basate sulle evidenze indicano come monitoraggio ottimale:

- 1) Sottoporre a colonscopia periodica soprattutto i pazienti ad alto rischio, come quelli affetti da pancolite ulcerosa da almeno otto anni o affetti da colangite sclerosante primitiva, con numerose biopsie.
- 2) L'intervallo fra le colonscopie dovrebbe ridursi con l'aumentare della durata della malattia.
- 3) La presenza di displasia raccomanda l'esecuzione di una proctocolectomia.

Questa breve disanima indica quale sia l'importanza dell'endoscopia digestiva nella prevenzione delle complicanze delle malattie dell'apparato digerente, particolarmente di natura neoplastica. Tale importanza deve essere considerata sia dal medico sia dal paziente per usare al meglio una tecnica diagnostica che ha valenze anche terapeutiche ma che purtroppo ha il difetto per il paziente di avere un certo grado di "invasività".

Prof. Roberto Testa

Professore Associato di Gastroenterologia

Direttore Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Università degli Studi di Genova

LA TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

La colite ulcerosa e la malattia di Crohn sono malattie infiammatorie intestinali soggette a ripetute esacerbazioni e remissioni, che nell'Europa del Nord hanno una incidenza dello 0,2-0,4%. Il loro decorso è imprevedibile e le recidive possono manifestarsi a distanza di anni dall'esordio della malattia. Per indurre la remissione vengono impiegati diversi farmaci (e/o l'intervento chirurgico nella malattia di Crohn) e una volta raggiunta la remissione della malattia, in genere si adotta una terapia di mantenimento per prevenire le recidive. Nell'articolo verrà considerato il trattamento farmacologico di mantenimento, in particolare l'entità e la durata del beneficio e i potenziali rischi a breve e a lungo termine associati a tale trattamento.

DERIVATI DELL'ACIDO 5-AMINOSALICILICO

I derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, balsalazide) rappresentano i farmaci standard di riferimento nella terapia di mantenimento della colite ulcerosa.

La **sulfasalazina** (*Salazopyrin En*), il derivato 5-aminosalicilico da più tempo in uso, contiene una molecola di 5-ASA legata alla sulfapiridina. La sulfasalazina risulta scarsamente assorbita dall'intestino tenue e viene scissa dai batteri del colon dove libera 5-ASA. Il 5-ASA, poco assorbito dal colon, esercita un'attività antinfiammatoria locale. La sulfapiridina, prima di essere eliminata con le urine, viene invece assorbita a livello epatico.

Mesalazina (es. *Asacol, Pentasa, Salofalk*) è il nome col quale si identifica il 5-ASA quando viene utilizzato

come tale. Le preparazioni orali di mesalazina non contengono sulfapiridina, ma utilizzano altri meccanismi per il rilascio di 5-ASA nei tratti della mucosa intestinale interessati dal processo infiammatorio. Le compresse di *Salofalk* e *Asacol* presentano un rivestimento esterno resinoso gastroresistente che si scioglie solo a pH superiore, rispettivamente, a 6 e a 7, cosicché il rilascio di 5-ASA inizia solo quando il farmaco raggiunge l'ileo (l'ileo terminale nel caso dell'*Asacol*) e continua nel colon. Il *Pentasa* è costituito da microgranuli che liberano 5-ASA gradualmente lungo l'intero intestino, a partire dal duodeno, più a monte, quindi, rispetto a quanto avviene con le compresse a rivestimento esterno pH-dipendente.

Per queste differenti caratteristiche di cessione, le preparazioni di 5-ASA non possono essere considerate clinicamente sovrapponibili. I gastroenterologi possono prediligere una preparazione particolare in funzione della diversa localizzazione della malattia e delle dichiarate caratteristiche farmacocinetiche del farmaco. Tuttavia, pochi studi controllati hanno valutato l'efficacia di questo approccio.

Terapia di mantenimento nella colite ulcerosa

Nei pazienti con colite ulcerosa in remissione, la sulfasalazina riduce il tasso di recidive in misura 3-4 volte superiore al placebo. L'efficacia e gli effetti indesiderati sono dose-dipendenti; nella maggior parte dei pazienti il dosaggio ottimale è di 2 g al giorno. Tutte le più recenti preparazioni a base di 5-ASA sono

anch'esse in grado di mantenere la malattia in remissione: in studi randomizzati in doppio-cieco (della durata minima di 6 mesi) condotti su un totale di 901 pazienti con colite ulcerosa da lieve a moderata, "il mancato mantenimento della remissione clinica o endoscopica" è risultato meno frequente con 5-ASA (sino a 2 g/die) che con placebo. Il numero di pazienti da trattare con 5-ASA per prevenire un insuccesso nella terapia di mantenimento è 6. I dati provenienti da 11 studi comparativi (totale di 1.598 pazienti) indicano che la sulfasalazina è di poco più efficace, anche se in misura statisticamente significativa, come terapia di mantenimento nei primi 6 mesi. Tuttavia, molti degli studi hanno arruolato pazienti che avevano precedentemente ben tollerato la sulfasalazina e perciò si è trattato di un gruppo selezionato di pazienti con minori probabilità di sospendere il trattamento.

I primi studi intrapresi, di piccole dimensioni, hanno fornito dati contrastanti sulla durata del beneficio ottenibile con la terapia di mantenimento con sulfasalazina adottando come criterio di valutazione l'incidenza di recidive alla sospensione del farmaco nei pazienti con colite ulcerosa in remissione stabile. In uno studio recente in doppio-cieco, 112 pazienti con colite ulcerosa, in remissione clinica, endoscopica e istologica da almeno 1 anno con sulfasalazina o mesalazina, sono stati randomizzati ad *Asacol* (1,2 g/die) o a placebo. Nel corso dell'anno successivo, la percentuale di recidive nei pazienti che all'inizio dello studio risultavano in remissione da 1-2 anni era del 23% con *Asacol* e del 46% con placebo (riduzione assoluta del 26%, 95% IC 2,3-48; NNT4). Nei pazienti che risultavano in remissione da 2 anni, il tasso di recidive non è risultato statisticamente differente (18% con *Asacol* vs 26% con placebo), ma i pazienti erano troppo pochi per poter escludere un possibile effetto benefico dalla prosecuzione del trattamento di mantenimento.

Terapia di mantenimento nella malattia di Crohn

I dati sulla efficacia dei derivati del 5-ASA nel mantenere in remissione i pazienti con malattia di Crohn sono meno "solidi" di quelli disponibili nella colite ulcerosa. Una metanalisi di 15 studi randomizzati (totale di 2.097 pazienti) ha rilevato che il mantenimento con mesalazina (1-4 g/die, somministrati per 4-48 mesi) è in grado di ridurre il rischio assoluto di recidive sintomatiche del 6,3% rispetto al placebo o al non trattamento. Nei pazienti trattati con mesalazina, dopo una remissione ottenuta farmacologicamente, non è sembrato esservi alcun beneficio significativo (10 studi), ma nei pazienti con remissione indotta chirurgicamente (4 studi), la mesalazina ha diminuito il rischio di recidiva del 13%. Un successivo studio randomizzato, in doppio-cieco, non ha, però, dimostrato alcun beneficio derivante dalla terapia di mantenimento della durata di 18 mesi con mesalazina (*Pentasa*) in 318 pazienti con remissione recente indotta chirurgicamente. Quando questi dati vengono sommati a quelli della precedente metanalisi, l'effetto della mesalazina nei pazienti con remissione indotta chirurgicamente non risulta più significativo. Esistono, tuttavia, alcuni studi indicanti come la terapia di

mantenimento con mesalazina possa essere utile in alcuni gruppi di pazienti, come i pazienti con malattia circoscritta all'intestino tenue o quelli con malattia di Crohn di vecchia data.

Effetti indesiderati e precauzioni

Sino al 15% dei pazienti non è in grado di tollerare la sulfasalazina e molte delle più frequenti reazioni avverse del farmaco, per esempio la nausea, la cefalea, l'affaticamento e l'oligospermia sono dovute agli effetti sistemici della sulfapiridina. Raramente, l'ipersensibilità alla sulfapiridina causa reazioni cutanee (compresa la sindrome di Stevens-Johnson), orticaria, febbre, epatite, polmonite, pancreatite e discrasie ematiche (es. agranulocitosi, anemia emolitica). Tali effetti indesiderati tendono a presentarsi durante le prime settimane di trattamento. Il *British National Formulary (BNF)* e la scheda tecnica del farmaco raccomandano di effettuare un emocromo e un controllo della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con sulfasalazina da ripetere successivamente a cadenza mensile nel corso dei primi 3 mesi di trattamento. In pratica, pochi dei gastroenterologi da noi consultati effettuano questi test regolarmente. I pazienti che sono in procinto di assumere sulfasalazina devono essere informati di effettuare un emocromo completo urgente nel caso in cui manifestino sintomi inspiegabili quali sanguinamento, porpora, ematomi, mal di gola, febbre o eccessiva stanchezza. Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nei confronti dei sulfamidici.

L'uso delle formulazioni più recenti a base di 5-ASA evita gli effetti indesiderati della sulfapiridina. Alcuni dei nostri consulenti riservano una di queste nuove preparazioni ai pazienti che assumono un derivato del 5-ASA per la prima volta, a quelli che non tollerano la sulfasalazina e ai pazienti maschi che temono per la loro fertilità. La sulfasalazina, tuttavia, ha un costo più basso e per molti pazienti rimane una buona soluzione. Gli effetti indesiderati delle formulazioni non contenenti sulfapiridina comprendono nausea, cefalea e orticaria. L'olsalazina provoca diarrea nel 10% dei pazienti; la riduzione del dosaggio e/o l'assunzione del farmaco coi pasti possono attenuare questo disturbo. Anche se le reazioni gravi da ipersensibilità e le discrasie ematiche sono rare con le preparazioni a base di 5-ASA prive di sulfapiridina, il *BNF* e le schede tecniche raccomandano di monitorare questi possibili eventi così come avviene con la sulfasalazina.

Dopo l'assunzione di un qualunque derivato 5-aminosalicilico, una quota rilevante di 5-ASA viene assorbita ed eliminata con le urine immodificata o sotto forma di acetil-5-ASA. Con trattamenti a lungo termine vi è il rischio di tossicità renale (nefrite interstiziale, sindrome nefrosica). Le schede tecniche sconsigliano l'impiego dei derivati del 5-ASA nei pazienti con insufficienza renale "significativa", "documentata" o "moderata-grave". Prima di iniziare il trattamento è necessario controllare la funzionalità renale del paziente; anche se non ne è dimostrata la validità, sembra prudente effettuare dei controlli regolari (es. ogni anno) della creatinina sierica.

TIOPURINE

Le tiopurine con proprietà immunomodulanti, **azatioprina**, (*Azatioprina Wellcome*) e il suo metabolita attivo **6-mercaptopurina (6-MP)** (*Ismipur, Purinethol*), sono i farmaci di seconda scelta più utilizzati nella terapia di mantenimento, sia nella colite ulcerosa che nella malattia di Crohn. Il loro impiego nelle due malattie non rientra tra le indicazioni registrate. L'azatioprina e la 6-MP sono analoghi purinici che interferiscono con la sintesi dell'acido nucleico, ma il loro esatto meccanismo d'azione nelle malattie infiammatorie intestinali non è noto. Nella terapia di mantenimento, l'azatioprina viene generalmente somministrata alla dose di 2-2,5 mg/kg/die e la 6-MP alla dose di 1-1,5 mg/kg/die.

Terapia di mantenimento nella colite ulcerosa

Per quanto siano state valutate da pochi studi controllati nella terapia di mantenimento nella colite ulcerosa, le tiopurine vengono spesso utilizzate nei pazienti con recidive frequenti nonostante il trattamento con 5-ASA e in quelli che devono ricorrere ad un corticosteroide per sopprimere i sintomi acuti. In questi pazienti l'azatioprina riduce il fabbisogno di corticosteroidi e può consentire di sospenderli definitivamente. In uno studio condotto su 67 pazienti con colite ulcerosa in remissione (senza corticosteroidi) mediamente da un anno con azatioprina, i pazienti trasferiti al trattamento con placebo hanno avuto maggiori probabilità di incorrere in una recidiva l'anno successivo rispetto a quelli che hanno continuato il trattamento con azatioprina (59% vs 36%; $p < 0,04$). Anche se la maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere una preparazione a base di 5-ASA nel corso dello studio, non è chiaro se nei pazienti in remissione con una tiopurina sia necessario proseguire il trattamento con 5-ASA.

Terapia di mantenimento nella malattia di Crohn

Nella terapia di mantenimento, le tiopurine sono state valutate più nella malattia di Crohn che nella colite ulcerosa. Una metanalisi dei dati provenienti da 5 studi controllati con placebo, effettuati su un totale di 319 pazienti con malattia di Crohn quiescente, ha rilevato che a rimanere in remissione sono stati più pazienti trattati con azatioprina (67% vs 52% con placebo). Rispetto al placebo, 2,5 mg/kg/die di azatioprina sono risultati più efficaci di 2 mg/kg/die (OR 4,13 vs 3,17) o di 1 mg/kg/die (OR 1,20). I pazienti trattati con azatioprina hanno avuto anche maggiori probabilità di ridurre il dosaggio dei corticosteroidi o di sospenderli del tutto rispetto a quelli trattati con placebo.

Da questi studi non emerge chiaramente quale debba essere la durata ottimale della terapia di mantenimento con le tiopurine. Uno studio retrospettivo, non randomizzato, condotto su 157 pazienti che avevano ottenuto una remissione di lunga durata della malattia di Crohn con una tiopurina indica che, rispetto ai pazienti che avevano sospeso il trattamento, quelli che hanno proseguito la terapia di mantenimento hanno presentato un rischio cumulativo più basso di recidiva ad 1 anno (11% vs 38%), a 3 anni (22% vs 61%) e a 5 anni (32% vs 75%). I pazienti che hanno interrotto il farmaco durante il primo, il secondo, il terzo e il quarto

anno dopo l'iniziale remissione sono risultati a rischio molto più alto di recidiva rispetto a quelli che hanno continuato il trattamento, indicando come la terapia di mantenimento con una tiopurina sia in grado di assicurare un beneficio clinico per almeno 4 anni. Questi dati richiedono di essere confermati da uno studio controllato, randomizzato.

Effetti indesiderati e precauzioni

Il 10% dei pazienti non è in grado di tollerare l'azatioprina a causa dei suoi effetti indesiderati, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. È frequente anche una reazione di ipersensibilità caratterizzata da febbre, brividi, mialgia e artralgia; tale reazione tende a manifestarsi precocemente e richiede la sospensione permanente del trattamento della tiopurina. Pancreatite, epatite, ittero colestatico e nefrite interstiziale sono effetti indesiderati più rari. I pazienti che non tollerano l'azatioprina talora possono assumere la 6-MP senza problemi.

Una mielodepressione dose-correlata (in genere leucopenia) può verificarsi in ogni momento durante il trattamento con azatioprina o 6-MP. Lo 0,3% circa dei pazienti è omozigote e l'11% eterozigote per il deficit di un enzima fondamentale per il metabolismo delle tiopurine, la tiopurina metiltransferasi (TPMT). Tali pazienti risultano più sensibili agli effetti delle tiopurine e sono a maggior rischio di leucopenia durante le prime fasi del trattamento. Non essendo possibile effettuare un controllo sistematico della TPMT, in tutti i pazienti è indispensabile tenere sotto controllo l'emocromo. Il *BNF* raccomanda di effettuare un emocromo completo prima di iniziare il trattamento, una volta alla settimana durante le prime 4 settimane, in seguito almeno ogni 3 mesi per l'intero corso del trattamento. Se i pazienti dovessero manifestare dei sintomi indicativi di una possibile immunodepressione, va effettuato immediatamente un emocromo. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica è necessario ridurre (es. dimezzare) la dose di tiopurine; analoga operazione deve essere fatta nei pazienti in trattamento con allopurinolo (che inibisce il metabolismo della tiopurina).

La terapia immunosoppressiva di lunga durata con azatioprina nei pazienti trapiantati è associata con un aumentato rischio di cancro, soprattutto di linfoma non Hodgkin, cancro cutaneo a cellule squamose ed epatoma. Due studi retrospettivi hanno valutato l'incidenza di cancro in 1.381 pazienti seguiti per una media di 7-9 anni dopo l'inizio del trattamento con azatioprina per una malattia infiammatoria intestinale. Rispetto alla popolazione generale, l'azatioprina non ha aumentato il rischio di cancro, né il rischio di carcinoma coloretale o di altre forme tumorali rispetto ai pazienti con malattia infiammatoria intestinale non trattati col farmaco. La tiopurina, tuttavia, è stata utilizzata per solo 1 anno nel primo studio e per 2 anni nel secondo.

Alcuni dati limitati suggeriscono che se una donna rimane incinta mentre sta assumendo una tiopurina per una malattia infiammatoria intestinale, la prosecuzione del trattamento non aumenta il rischio di complicazioni legate alla gravidanza né di anomalie congenite. La

decisione se continuare o meno il trattamento deve essere soppesata rispetto al rischio di recidiva in caso di sospensione del farmaco. A meno che venga considerato essenziale, sembra però prudente non iniziare il trattamento con una tiopurina se la paziente ha intenzione di avere un figlio o è già in gravidanza; le donne che assumono una tiopurina non devono allattare al seno. Sembra esservi un aumentato rischio di aborti spontanei e di anormalità se il partner ha assunto una tiopurina entro 3 mesi dal concepimento del bambino.

METOTREXATO

Il metotrexato (*Methotrexate*) a basse dosi (sino ad un massimo di 25 mg per via intramuscolare settimanalmente) può portare a remissione la malattia in una percentuale significativa di pazienti con malattia di Crohn in fase attiva (indicazione non registrata) non responsivi al trattamento con un corticosteroide o una tiopurina. Nei pazienti che rispondono al farmaco, la terapia di mantenimento con metotrexato può anche prevenire le recidive: in uno studio, il 65% dei pazienti trattati con metotrexato (15 mg una volta alla settimana per via intramuscolare) è rimasto in remissione per 40 settimane contro il 39% di quelli trattati con placebo. Uno studio non controllato suggerisce che la terapia di mantenimento può essere efficace per almeno 3 anni, ma sono necessari studi controllati per confermare questo dato. Sono necessari studi controllati anche per stabilire se la via di somministrazione orale del metotrexato è efficace quanto quella intramuscolare e per confrontare il metotrexato con l'azatioprina nella terapia di mantenimento nella malattia di Crohn.

Effetti indesiderati e precauzioni

Nausea, vomito, diarrea, cefalea, rash e stomatite sono gli effetti indesiderati più frequenti del metotrexato. Più raramente, gli effetti più gravi comprendono le infezioni opportunistiche, le polmoniti da ipersensibilità e la mielodepressione. La somministrazione contemporanea di acido folico (1 mg/die) sembra essere in grado di ridurre il rischio di effetti indesiderati gastrointestinali e la mielodepressione. Il metotrexato può provocare un aumento transitorio degli enzimi epatici, ma in uno studio, dosi cumulative di 2,6 g non hanno causato anormalità significative alla biopsia epatica. Il metotrexato è controindicato nei pazienti con preesistenti anormalità epatiche, con fattori di rischio per epatopatia (es. alcolismo) o con insufficienza renale "moderata o grave". Prima di iniziare il trattamento, e in seguito a intervalli di 1-2 mesi, è necessario effettuare un emocromo completo, controllare la funzionalità epatica e renale e l'albuminemia. Il metotrexato è teratogeno ed è perciò controindicato nelle donne in età fertile.

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi rappresentano il caposaldo del trattamento delle esacerbazioni acute delle malattie infiammatorie intestinali, ma non risultano indicati per la terapia di mantenimento per il fatto che il trattamento di lunga durata causa effetti indesiderati inaccettabili e non previene le recidive nei pazienti in remissione. La budesonide orale a rilascio controllato

(*Entocir*) possiede un'attività antinfiammatoria prevalentemente locale sulla mucosa intestinale e sembra più sicura dei corticosteroidi ad azione sistemica, ma il suo uso a lungo termine nelle malattie infiammatorie intestinali non rientra tra le indicazioni registrate. Tre studi controllati con placebo hanno evidenziato che la budesonide orale (6 mg/die) prolunga il periodo libero da recidive nei pazienti con malattia di Crohn in remissione, da una media di 154 giorni a 263 giorni. Un quarto studio non è stato in grado di rilevare alcun vantaggio. Il beneficio derivante dalla terapia di mantenimento è sembrato relativamente breve e in tutti gli studi, ad un anno, nei pazienti trattati con budesonide l'incidenza di recidive è risultata simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

INFLIXIMAB

L'Infliximab (*Remicade*) (un anticorpo monoclonale chimerico nei confronti del fattore α di necrosi tumorale) è registrato per il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto ai corticosteroidi o a farmaci immunosoppressori. La somministrazione tramite infusioni ripetute nel tempo (10 mg/kg ogni 8 settimane) è stata in grado di mantenere in remissione alcuni pazienti (53% a 40 settimane vs 20% con placebo in uno studio), ma tale trattamento (non autorizzato) rischia di provocare gravi effetti indesiderati e andrebbe utilizzato solo da parte di specialisti, idealmente nell'ambito di uno studio clinico.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con colite ulcerosa, la terapia di mantenimento con 5-ASA riduce il rischio di recidiva per almeno 2 anni. La sulfasalazina è efficace quanto le più recenti preparazioni a base di 5-ASA (mesalazina, olsalazina e balsalazide), ma queste ultime non provocano gli effetti indesiderati legati all'assorbimento della sulfapiridina. Il ricorso ad una tiopurina (azatioprina o 6-mercaptopurina) è indicato se il trattamento con un derivato del 5-ASA non riesce a mantenere il paziente in una condizione di remissione soddisfacente o nei pazienti che recidivano alla sospensione del corticosteroide somministrato durante la fase attiva della malattia. In questi pazienti, la terapia di mantenimento continua con una tiopurina mantiene la propria efficacia per almeno 2 anni. Sono essenziali uno stretto monitoraggio (es. per il rischio di mielodepressione) e la supervisione di uno specialista. Nei pazienti con malattia di Crohn, i dati attestanti la capacità dei derivati del 5-ASA di prevenire le recidive sono meno consistenti. La terapia di mantenimento con una tiopurina aiuta a prevenire le recidive e, proseguita nel tempo, sembra conservare la propria efficacia per almeno 4 anni. Tuttavia, sono necessari studi clinici controllati a lungo termine per confermare questo dato e per valutare l'efficacia e la sicurezza (compreso il rischio di cancro) di un trattamento più prolungato. Il trattamento con metotrexato a basse dosi rappresenta una valida alternativa ad una tiopurina nei pazienti con malattia di Crohn, ma esistono pochi dati sul lungo termine su questo approccio.

TERAPIA ANTIBIOTICA NELLA COLITE ULCEROSA

L'evidenza che la flora batterica possa avere un ruolo nella patogenesi delle malattie infiammatorie del colon deriva dalle seguenti osservazioni:

1. modelli animali di malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) hanno mostrato che la colite non si verifica in un ambiente privo di batteri
2. nelle MICI l'infiammazione è presente in una parte dell'intestino che contiene la più alta concentrazione di batteri
3. l'ileo terminale, il cieco ed il retto sono aree di relativa stasi e ciò favorisce il contatto tra mucosa e il contenuto luminale
4. E' stato dimostrato un aumentato assorbimento dei batteri e dei prodotti batterici nelle MICI (1).

Il ruolo degli antibiotici nella colite ulcerosa è controverso perché i trials clinici hanno mostrato risultati contraddittori.

Analizziamo le fasi cliniche della colite ulcerosa in cui gli antibiotici sono stati adoperati e quali sono le evidenze della loro efficacia: a) la colite ulcerosa in fase attiva b) la colite ulcerosa in fase di remissione c) la colite ulcerosa cortisone dipendente d) pouchite.

a) Colite ulcerosa in fase attiva

In tale ambito è necessario distinguere le coliti severe dalla coliti lievi moderate.

- **Nelle colite severe** gli antibiotici sono stati adoperati con un doppio scopo: 1) per ridurre l'attività di malattia; 2) per ridurre il rischio di sepsi. Sono stati condotti pochi trials clinici randomizzati ed i risultati sembrano indicare che l'aggiunta di antibiotici agli steroidi ed alla parenterale non aumenti la percentuale di remissione.

Sono stati utilizzati i seguenti antibiotici: metronidazolo, ciprofloxacina, tobramicina e vancomicina e rifaximina.

1. Metronidazolo: 39 pazienti con colite severa erano trattati con steroidi per via parenterale e topica e randomizzati a 1500 mg/die ev di metronidazolo ed a placebo. La risposta nei due gruppi era di 74 % e 70 % di remissione alla fine di 5 giorni, rispettivamente. Il risultato di questo studio non supporta l'uso del metronidazolo nella colite severa (2).

2. Ciprofloxacina: 55 pazienti con colite severa erano trattati con steroidi per via parenterale e topica ed erano randomizzati a ciprofloxacina 400 mg due volte al dì o placebo. Dopo 7 giorni la percentuale di risposta era simile nei due gruppi (79 e 77 %) (3).

3. Tobramicina e metronidazolo: 39 pazienti con coliti severe erano trattati con steroidi per via parenterale e topica e randomizzati a tobramicina (4 mg/kg t.i.d.) + metronidazolo (1500 mg/die) o a placebo ed alla fine del periodo di studio non c'era differenza tra i due gruppi trattati (4).

4. Vancomicina: 40 pazienti (33 con colite ulcerosa e 7 con malattia di Crohn) erano randomizzati a vancomicina (2g/die) e placebo per 7 giorni. Nel

gruppo della colite ulcerosa 7 dei 15 dei pazienti trattati con placebo e 2 dei 18 trattati con vancomicina andavano incontro all'intervento chirurgico mostrando un trend in favore della vancomicina (5).

5 Rifaximina: 28 pazienti con colite ulcerosa moderata o severa erano randomizzati a rifaximina o placebo: 64 % dei pazienti trattati con rifaximina e 41 % dei pazienti con placebo mostravano una risposta positiva (differenza statisticamente non significativa). Nel gruppo trattato con rifaximina c'era una riduzione della frequenza delle scariche e del sangue (6).

In conclusione le evidenze finora disponibili non sembrano convincenti nel dimostrare un ruolo degli antibiotici nella colite severa. Il risultato favorevole della vancomicina potrebbe suggerire che gli stafilococchi possano giocare un ruolo importante. Altri studi controllati con un numero elevato di pazienti sono necessari.

- **Nelle coliti lievi e moderate** sono stati pubblicati due trials che hanno caratteristiche diverse per un diverso arruolamento dei pazienti.

a) Mantzaris e altri hanno condotto un studio controllato in 70 pazienti consecutivi con colite lieve e moderata trattati con steroidi per os e topici ed olsalazina, i quali venivano randomizzati a ciprofloxacina (500 mg/die per os) o placebo per 14 giorni. Alla fine dello studio il 70 % dei pz del gruppo trattato con ciprofloxacina e 72% dei pazienti trattati con placebo andavano in remissione non dimostrando un'efficacia a breve termine della ciprofloxacina (7).

b) Turunen et al hanno condotto un trial controllato in pazienti con colite ulcerosa moderata che non rispondevano al 5-ASA o in trattamento steroideo. Questi pazienti venivano randomizzati a Ciprofloxacina 1-1,5 g/die per 6 mesi o placebo. Durante i 6 mesi di trattamento la percentuale di non risposta era del 21% nei pazienti trattati e 44% nel gruppo di placebo (8).

Questo studio sulla ciprofloxacina a differenza dei precedenti dimostra l'efficacia di questo antibiotico se adoperato in dosi elevate e per un lungo periodo di tempo. Il risultato interessante di questo studio è che il farmaco ha un'indicazione nelle coliti ulcerose cortisone dipendenti.

b) Pouchiti:

La causa della pouchite non è chiara, ma è verosimile che essa sia multifattoriale.

Due antibiotici sono stati valutati in modo controllato nelle pouchiti: il metronidazolo e la ciprofloxacina.

Il metronidazolo è stato valutato in un piccolo trial (13 pts) con disegno cross-over.

Il metronidazolo (1,2 g/die per 7 giorni) riduceva la frequenza delle scariche in 12 dei 13 pazienti trattati mentre negli undici pazienti che ricevevano il placebo non si notava alcun effetto sulla frequenza delle scariche (9).

La ciprofloxacina è stata infine valutata in un altro trial sempre di piccole dimensioni in cui 16 pazienti con pouchite acuta venivano randomizzati al trattamento per due settimane o con ciprofloxacina (1 g/die) o con metronidazolo (20 mg/Kg/die). Entrambi i trattamenti risultavano efficaci anche se la ciprofloxacina risultava essere significativamente più efficace nel migliorare i sintomi e gli score endoscopici ed era meglio tollerata rispetto al metronidazolo (10).

In conclusione:

- Il ruolo degli antibiotici è controverso nelle coliti acute severe
- Gli antibiotici hanno un ruolo nelle coliti moderate se usati per un lungo periodo di tempo
- Nelle pouchiti sia il metronidazolo che la ciprofloxacina sembrano efficaci

*Prof. Mario Cottone, Dott. Angelo Casà
Clinica Medica R, Ospedale "V. Cervello" Palermo*

LA PROSSIMA INIZIATIVA!
Sabato 7 DICEMBRE 2002 ore 10.00
presso la Sala CELIVO dello STARHOTEL
Corte Lambruschini 4, Genova
(presso la Stazione FS di Brignole)

INCONTRO CON IL Prof. Giacomo Carlo STURNIOLO
*Professore Associato di Gastroenterologia
presso l'Università degli Studi di Padova, su*

**"Novità nella RICERCA e nella TERAPIA
nel trattamento delle MICI"**

presiede l'incontro:

Prof. Umberto BONALUMI Prof. Associato di Chirurgia dell'apparato digerente presso il DI.C.M.I. Università di Genova

L'incontro, come sempre, è libero e aperto a tutti.
Fallo sapere a chi conosci e può essere interessato a partecipare!

Saranno distribuiti i nuovi opuscoli, preparati dalla Federazione nazionale.

A.M.I.C.I. Liguria News è inviato a tutti i soci di A.M.I.C.I. Liguria, Associazione per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino, libera associazione nazionale senza fini di lucro, aconfessionale e apolitica.
Direttore: Silvia Guerra Direttore responsabile: Silvia Martini

Per garantire la privacy:

In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 sulla tutela dei dati personali, A.M.I.C.I. Liguria garantisce a tutti i suoi soci che sui dati personali forniti da ognuno saranno mantenuti i più assoluti criteri di riservatezza.

A.M.I.C.I. LIGURIA PIAZZA DEI GRECI 5R 16123 GENOVA
Tel. 0102464484 www.amiciitalia.org amici.liguria@libero.it