

## Morbo di Crohn: nuove prospettive per la terapia domiciliare

**Carmelina Petruzzello, Enzo Ubaldi\*, Luciano Bertolusso\*, Francesco Pallone**

Centro Specialistico di Gastroenterologia Clinica, Fisiopatologia ed Endoscopia Digestiva, Policlinico "Tor Vergata", Roma; \* Area Gastroenterologica SIMG

Il morbo di Crohn (MC) è una patologia caratterizzata da una flogosi cronica idiopatica dell'intestino (in particolare ileo e colon, anche se può colpire un qualsiasi tratto del tubo digerente). Insieme alla rettocolite ulcerosa (RCU) e alla colite indeterminata rientra nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD [*Inflammatory Bowel Disease*]).

### La rilevanza del problema e l'impatto in Medicina Generale

Nel nostro Paese non esiste un vero e proprio "registro" delle IBD. Sono stati condotti diversi studi prospettici, la maggior parte dei quali ha coinvolto i Medici di Medicina Generale (MMG) che hanno indicato un'incidenza variabile tra 1,9 e 6,6 casi su 100.000 abitanti per il morbo di Crohn e di 3,4-10,5 casi su 100.000 abitanti per la rettocolite ulcerosa<sup>1-3</sup>. Per quanto riguarda l'andamento dei tassi di incidenza, esistono studi<sup>4</sup> che sembrano indicare una chiara tendenza all'incremento (da 1,9 a 3,4). Uno studio effettuato in Piemonte, sulla popolazione generale del distretto di Bra (CN), ha rilevato una prevalenza complessiva di IBD di 200 su 100.000 (di cui 70 su 100.000 MC), e un'incidenza di IBD di 7 su 100.000/anno (di cui circa 3 su 100.000/anno MC). I dati di *Health Search* (HS, database della popolazione assistita adulta di attuali 700 MMG rappresentativo della popolazione italiana) confermano sostanzialmente questi rilevati (295 IBD su 100.000 assistiti).

Quindi un MMG con 1000 assistiti ha da 2 a 4 pazienti con IBD, e di questi 1 o 2 sono affetti da MC.

Per quanto riguarda le differenze di genere, il morbo di Crohn sembra essere solo lievemente più frequente tra le femmine (la rettocolite ulcerosa tra i maschi).

L'età di insorgenza delle IBD è in genere quella della tarda adolescenza/prima età adulta. Classicamente, è stata descritta come bimodale, con un primo picco nella seconda-terza decade di vita e un secondo più lieve e più tardivo (non uniformemente dimostrato).

Il MC, per quanto non frequente nella popolazione generale, costituisce però un problema rilevante per il MMG in termini gestionali, per una serie di motivi che elenchiamo di seguito:

- la patologia è cronica e ha un andamento evolutivo con possibili complicanze a livello di diversi organi e apparati;
- è una patologia plurisistemica e con possibili necessità di

interventi plurispecialistici, nei confronti dei quali il MMG deve sapersi orientare;

- si tratta, quasi sempre, di pazienti giovani con una storia di malattia che si prospetta di lunga durata;
- la terapia è inevitabilmente cronica (di mantenimento o di fase acuta) e soggetta a variazioni rilevanti a seconda del grado di attività della malattia, delle complicanze, delle patologie concomitanti;
- richiede un impiego rilevante di risorse economiche, scientifiche, umane (oltre il 90% dei pazienti viene ricoverato almeno un volta e più della metà dei pazienti ha più di due ricoveri nella propria storia);
- la malattia influisce, a volte pesantemente, sulla qualità di vita dei pazienti, influenzandone spesso le capacità relazionali, lavorative, sociali e lo stato fisico ed emozionale.

In Tabella I sono riassunti alcuni aspetti delle attività e dei compiti del MMG nella gestione del paziente con IBD.

### TABELLA I Attività del MMG nella gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

- Inquadramento del problema clinico
- Impostazione delle indagini di primo livello
- Invio al centro specialistico di riferimento
- Coordinamento con lo specialista gastroenterologo per la gestione di terapia, follow-up e complicanze
- Monitoraggio della *compliance* alla terapia specifica
- Gestione delle comorbilità
- Coordinamento e monitoraggio delle terapie concomitanti
- Sensibilizzazione alla patologia con riferimento alla familiarità
- Collaborazione per studi epidemiologici

### Presentazione clinica

La clinica del morbo di Crohn è classicamente caratterizzata dalla diarrea cronica e dal dolore addominale. Ma la variabilità individuale può essere molto spiccata.

Per quanto riguarda l'esordio clinico, possiamo schematicamente distinguere:

- una "presentazione medica" in cui i sintomi addominali hanno un carattere subacuto o cronico e sono prevalenti i sintomi sistemici (febbre, calo ponderale, astenia, anoressia);

- una “presentazione chirurgica” in cui l’esordio è acuto, a volte simil-appendicolare oppure occlusivo, oppure con segni e sintomi “chirurgici” come fistole, ascessi, patologia perianale;
- una “presentazione extraintestinale” in cui il quadro clinico, in genere non acuto, è dominato dalle manifestazioni extraintestinali o dalle complicanze del MC: lesioni dermatologiche (eritema nodoso), articolari (spondilite), ematologiche (anemia), oculari (uveite) ecc.

Anche in questo ambito il MMG si trova spesso nella non facile posizione di dover pensare a una patologia non frequente inserendola tra le possibili diagnosi differenziali a fronte di sintomi spesso poco specifici.

Molte sono state le classificazioni proposte per il MC, quasi tutte con riferimento all’andamento o alla presentazione clinica. Ad esempio, alcuni anni fa è stata proposta una suddivisione in sottogruppi basati sull’andamento clinico:

- *malattia stenotante*: MC a prevalente localizzazione ileale, con andamento clinico torpido, sintomi sub-occlusivi o occlusioni franche (che qualche volta costituiscono l’esordio clinico di malattia), riacutizzazioni non troppo severe o frequenti, dolori addominali e alterazioni dell’alvo ad andamento cronico (qualche volta etichettato come patologia funzionale);
- *malattia infiammatoria*: MC a prevalente localizzazione colica, con riacutizzazioni costituite soprattutto da flogosi acuta di parete, con diarrea e dolore come sintomi predominanti, spesso con necessità di terapia steroidea (anche cronica) e possibile steroide-dipendenza o steroide-resistenza;
- *malattia perforante*: MC con prevalente presenza di fistole e/o ascesso, localizzazione ileo-colica, frequente patologia perianale, andamento recidivante con necessità di terapia antibiotica e chirurgica.

L’utilità di tali classificazioni consiste essenzialmente nel fornire degli schemi logici che trovano spesso, anche se non in modo assoluto, una correlazione clinico-prognostica, ad esempio riguardo alla necessità o al *timing* di una terapia chirurgica, ovvero all’opportunità, in fase di riacutizzazione, di una terapia antibiotica piuttosto che immunosoppressiva. Non bisogna però dimenticare che un’ampia percentuale di pazienti presenta dei quadri “misti” in cui una classificazione rigida non è possibile oppure si presentano casi in cui si verifica il passaggio, nel corso degli anni, da una forma all’altra (da infiammatoria o perforante a stenotante).

Qualora la malattia si presenti in modo lento, subdolo e con sintomi non chirurgici, il problema clinico più importante è la diagnosi differenziale con le sindromi funzionali gastrointestinali o con le altre forme infiammatorie intestinali.

## La gestione clinica secondo i più recenti orientamenti

Il MC è una malattia a decorso cronico intermittente, determinata dall’interazione di fattori genetici e ambientali, con una prevalenza e incidenza maggiori nei paesi sviluppati. Tuttavia, l’eziologia è ignota, pertanto ad oggi non è disponibile un trattamento causale.

L’assenza di sintomi e di esami strumentali specifici rende ragione della difficoltà e del ritardo con cui viene spesso posta la diagnosi, che è ottenuta dalla combinazione di segni, sintomi, reperti strumentali ed ematochimici, caratteristici ma non specifici della malattia. In relazione all’eterogeneità anatomo-clinica del MC, la diagnosi deve prevedere la definizione della natura, sede, estensione, tipologia delle lesioni e attività/severità.

## Percorso diagnostico

### Valutazione clinica

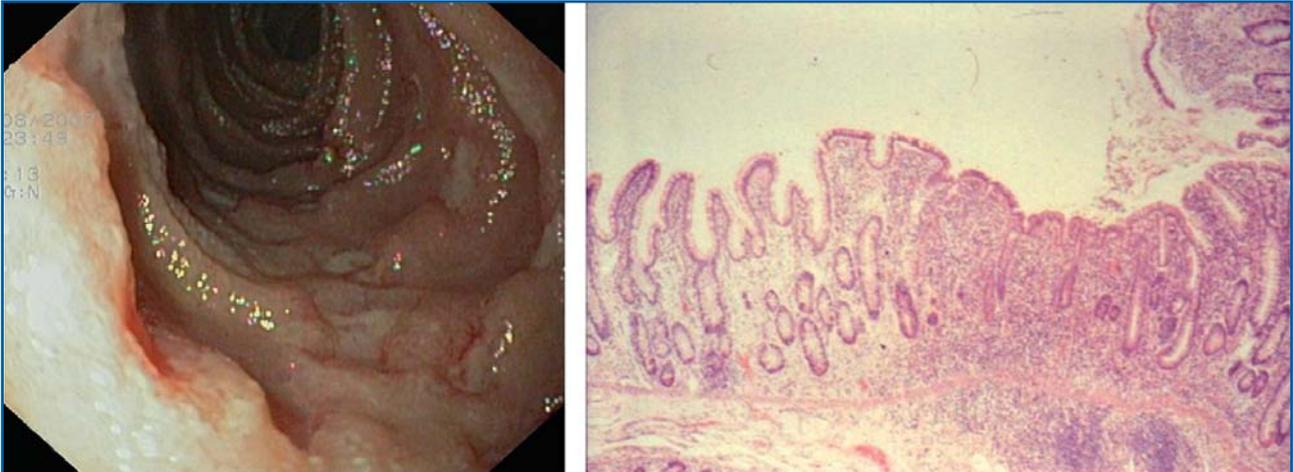
La sintomatologia del MC è estremamente eterogenea e varia a seconda della sede (ileo, ileo-colon, colon, tratto digestivo superiore), del tipo (fistolizzante, stenotante, non fistolizzante-non stenotante), della severità e della presenza di sintomatologia extraintestinale (oculare, articolare, cutanea). Tuttavia la diarrea cronica, definita dalla riduzione della consistenza fecale per più di 6 settimane, rappresenta il sintomo più comune, e se associata a sintomi sistemici quali malessere, febbre, calo ponderale, in un soggetto giovane, deve porre il sospetto di MC<sup>5</sup>. Il dolore addominale e la perdita di peso vengono osservati in circa il 70% e 60% dei pazienti, rispettivamente, prima della diagnosi, mentre il riscontro di sangue nelle feci è osservato in circa il 40-50% dei pazienti con MC del colon. La sintomatologia extraintestinale più frequente è rappresentata dalle artralgie alle articolazioni periferiche o assiali. Fistole perianali sono riscontrate nel 10% dei pazienti alla diagnosi<sup>6</sup>.

### Valutazione ematochimica

I test di laboratorio rilevano frequentemente alterazioni dell’emocromo quali la presenza di anemia ipocromica sideropenica (da perdita, aumentato consumo, e ridotto assorbimento) o megaloblastica (da ridotto assorbimento di vitamina B12 e acido folico), trombocitosi, ipoalbuminemia, alterazioni degli elettroliti secondarie alla diarrea cronica. L’aumento dei valori di indici di infiammazione di fase acuta quali la proteina C reattiva (PCR), la velocità di eritrosedimentazione (VES), il fibrinogeno, rappresenta un utile supporto nell’inquadramento clinico alla prima diagnosi e nei controlli di pazienti con diagnosi nota. Infatti è stato osservato come in particolare la PCR e la VES correlino con l’attività clinica del MC<sup>7</sup>.

### Valutazione strumentale

Nel sospetto di MC, la colonscopia con ileoscopia retrograda con campionamento biptico multiplo rappresenta l’esame di prima scelta, in particolare per la malattia localizzata al colon e/o all’ileo terminale (Fig. 1). Essa consente di rilevare tipiche lesioni discontinue, con ulcerazioni di varia estensione e profondità, intervallate da aree macroscopicamente indenni, che determinano il tipico aspetto ad acciottolato e l’eventuale sviluppo di restringimenti o stenosi<sup>8</sup>. Tuttavia, il limite principale della colonscopia è rappresentato dall’invasività della metodica e dalla difficoltà di visualizzare l’ileo distale, la cui esplorazione, quando possibile, è in genere limitata agli ultimi centimetri. Inoltre, in caso di lesioni stenotanti, il superamento della valvola ileo-ciecale o dell’anastomosi ileo-colica, in pazienti resecati, è spesso impossibile<sup>9</sup>. L’esofagogastroduodenoscopia è necessaria in caso di sintomi quali nausea, vomito, epigastralgia, essendo noto che in circa l’1-3% dei casi si possono presentare lesioni esofagee, gastriche e/o duodenali associate quasi sempre a localizzazioni ileali e/o coliche. L’esame endoscopico, in ogni caso, deve essere supportato dalla valutazione istologica delle lesioni, caratterizzata da infiltrato infiammatorio focale nella lamina propria (linfociti e plasmacellule), focale irregolarità delle cripte e granulomi epitelioidi<sup>10</sup>. Numerose metodiche radiologiche quali l’esame radiologico seriato dell’intestino tenue, il clisma del tenue, l’esame ecografico delle

**Figura 1**

Valutazione endoscopica.

anse intestinali e le più recenti metodiche quali l'enterografia TC o RM, rappresentano tecniche complementari all'endoscopia nella definizione corretta della sede ed estensione delle lesioni del MC. Per lungo tempo lo studio dell'intestino tenue si è basato su esami fluoroscopici quali l'esame radiologico seriato dell'intestino tenue e il clisma del tenue. Effettuati in mani esperte, essi consentono di rilevare irregolarità di parete, ulcerazioni interposte ad aree normali, con tipico aspetto a *cobblestone*, adesione tra le anse, stenosi e fistole (Fig. 2). Sono tuttavia influenzati dall'esperienza dell'operatore e non sono in grado di rilevare la presenza di lesioni più superficiali quali le ulcerazioni aftoidi<sup>11</sup>. A tali metodiche convenzionali si sono aggiunte, nel corso degli ultimi anni, metodiche alternative di imaging dell'intestino tenue.

L'esame ecografico delle anse intestinali, in mani esperte, e in particolare con l'aggiunta di un mezzo di contrasto orale, è una metodica non invasiva in grado di rilevare ispessimenti patologici delle anse ileali, alterazioni del calibro del lume e complicanze quali fistole e ascessi<sup>12</sup> (Fig. 3).

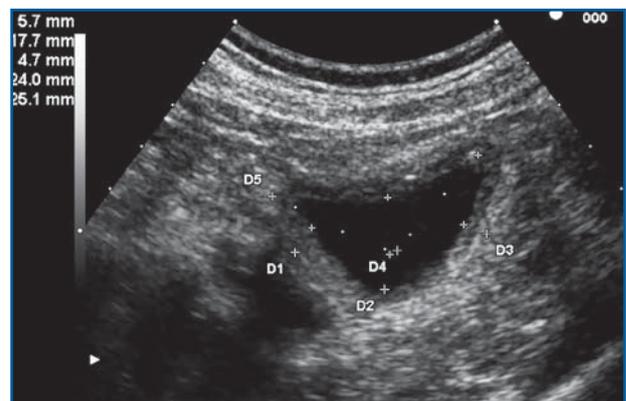
L'enterografia o enteroclisi mediante TC, con somministrazione

endovenosa di contrasto iodato e distensione dell'intestino tenue mediante contrasto orale, e la risonanza magnetica effettuata mediante somministrazione endovenosa di gadolinio e contrasti intraluminali, rappresentano metodiche complementari o addirittura superiori agli esami con bario nella definizione della sede ed estensione di malattia<sup>13,14</sup> (Fig. 4). A differenza degli esami radiologici convenzionali, le enteroclisi TC ed RM forniscono informazioni relative non solo alla componente luminale, rilevando l'eventuale presenza di stenosi e dilatazioni prestenotiche, ma anche l'eventuale sviluppo di complicanze extramurali quali ascessi e fistole. La colonscopia virtuale non trova ancora, ad oggi, uno spazio diagnostico nella pratica clinica del MC, non essendo in grado di visualizzare lesioni mucose quali le ulcere. Tuttavia, può essere indicata nei pazienti con stenosi del colon non superabili dal colonscopio per la valutazione del tratto prestenotico.

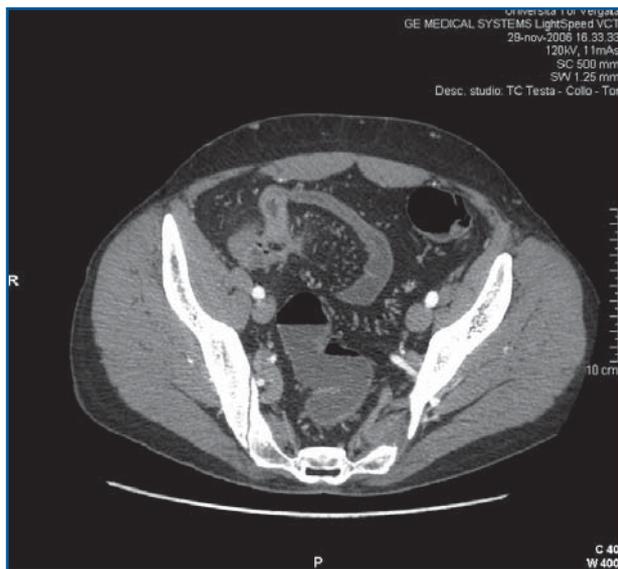
L'introduzione nella pratica clinica della videocapsula endoscopica ha fornito uno strumento non invasivo in grado di consentire la visualizzazione diretta delle lesioni mucose anche più superficiali del MC (Fig. 5). Risultati iniziali suggeriscono che la videocapsula endoscopica è più sensibile dell'esame radiologico seriato dell'intestino tenue e dell'enteroclisi TC nella definizione della diagnosi e dell'estensione delle lesioni nel MC<sup>15</sup>. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi allo scopo di definire il ruolo della videocapsula endoscopica nell'algoritmo diagnostico. Inoltre, nel sospetto e nel

**Figura 2**

Digerente completo con studio seriato del tenue.

**Figura 3**

Ecografia delle anse intestinali con mezzo di contrasto orale (SICUS).



**Figura 4**  
Entero-TC.



**Figura 5**  
Videocapsula endoscopica.

MC noto è opportuno porre attenzione all'eventuale presenza di sintomatologia ostruttiva o all'evidenza radiologica e/o endoscopica di lesioni stenose, allo scopo di evitarne la ritenzione, ovvero la mancata espulsione.

## Percorso terapeutico

Non essendo ad oggi nota l'eziologia del MC, non esistono terapie curative al riguardo. La gestione delle forme lievi o lievi-moderate è prevalentemente ambulatoriale, mentre nella malattia attiva moderata-severa può essere indicato il ricovero ospedaliero. La scelta del giusto approccio terapeutico deve tenere in considerazione variabili relative:

- alla malattia (sede, estensione, tipo delle lesioni, decorso e durata di malattia, complicanze, precedente chirurgia);

- alle caratteristiche dell'ospite (età, sesso, abitudini di vita, fattori di rischio, status sociale, adesione al trattamento);
  - alla responsività o refrattarietà individuale a terapie specifiche.
- È inoltre necessaria la conoscenza degli obiettivi del trattamento che includono la remissione, il miglioramento della qualità di vita, il trattamento/prevenzione delle complicanze, la prevenzione delle riacutizzazioni, della recidiva post-chirurgica, e di obiettivi specifici quali il risparmio degli steroidi, la chiusura di fistole, il controllo delle manifestazioni extraintestinali, il trattamento dell'osteopenia. Obiettivi emergenti sono inoltre rappresentati dalla guarigione o miglioramento delle lesioni endoscopiche.

## Induzione della remissione

Nelle riacutizzazioni di grado lieve-moderato la terapia di prima scelta è controversa. La sulfasalazina, alla dose di 3-4,5 g al giorno, è efficace nell'induzione della remissione nella malattia attiva, particolarmente con localizzazione colica, sebbene il suo utilizzo sia limitato dagli effetti collaterali. La mesalazina, alla dose di 3,2-4 g al giorno, non ha mostrato invece un'efficacia significativamente maggiore del placebo nell'induzione della remissione nella malattia ileale o colica<sup>16</sup>. Ancora dibattuta è l'efficacia della terapia antibiotica nel MC. I farmaci più comunemente utilizzati sono il metronidazolo (750 mg-1 g/die), un imidazolo ad ampio spettro antimicrobico, e la ciprofloxacina, un derivato dei chinoloni, con attività battericida nei confronti dei patogeni enterici. Ad oggi, tuttavia, mancano dati che supportino l'utilizzo della terapia antibiotica nelle fasi attive del MC, che pertanto trova indicazione esclusivamente nelle complicanze settiche, nella gestione dei sintomi correlati alla sovracrescita batterica e nella malattia perianale<sup>17</sup>. Inoltre, la scarsa tollerabilità in particolare del metronidazolo (effetti collaterali più frequenti: sapore metallico, dispepsia e neurotossicità, osservati nel 10-20% dei pazienti), determina frequentemente una sospensione anticipata del trattamento.

I corticosteroidi rappresentano i farmaci convenzionali più efficaci nell'induzione della remissione clinica. Il metilprednisolone (iv o im) e il prednisone (per os) (1 mg/kg) inducono la remissione nel 65-85% dei pazienti a 4 settimane. Il 30-40% dei pazienti responsivi diviene tuttavia steroide-dipendente, necessitando di ripetuti cicli di terapia corticosteroidica per mantenere la remissione clinica. Dati i numerosi effetti collaterali della terapia corticosteroidica sistemica, sono stati sviluppati corticosteroidi a bassa biodisponibilità sistemica, e quindi minore tossicità, quali la budesonide e il beclometasone. La budesonide (9 mg/die) ha mostrato di avere un'efficacia superiore rispetto alla mesalazina e al placebo nell'induzione della remissione clinica nei pazienti con malattia ileale e dell'ileo-colon destro. Pertanto, nella malattia attiva lieve-moderata la budesonide viene preferita ai corticosteroidi sistemici, che trovano indicazione nelle forme attive moderato-severe<sup>17</sup>. Relativamente al beclometasone, mancano ad oggi dati che ne supportino l'utilizzo nelle riacutizzazioni del MC.

Immunosoppressori quali l'azatioprina (2-2,5 mg/kg), il suo metabolita 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/die) e il metotrexate (25-15 mg im/settimana), sono molto efficaci nel mantenimento della remissione in caso di decorso cronico attivo o steroide-dipendenza, essendo tuttavia meno efficaci dei corticosteroidi nell'induzione della remissione clinica. Nei pazienti che hanno sviluppato steroide-dipendenza, la terapia immunosoppressiva consente il "risparmio" degli steroidi (in circa il 76% dei pazienti), la chiusura

temporanea di fistole perianali (in circa il 63% dei pazienti) e il trattamento delle manifestazioni extraintestinali.

Non sono disponibili studi controllati vs. placebo riguardo all'efficacia della terapia nutrizionale nel MC attivo. Tuttavia, dai risultati emersi da una revisione dei dati, essa è risultata meno efficace dei corticosteroidi nell'induzione della remissione clinica. Pertanto, può svolgere un ruolo di supporto durante le fasi di attività clinica, ma non può sostituirsi alla terapia farmacologica convenzionale.

### Mantenimento della remissione

Obiettivo della terapia nel MC è, inoltre, il prolungamento della remissione clinica e la prevenzione delle riacutizzazioni. La scelta della terapia di mantenimento deve tenere in considerazione, ancora una volta, la sede, l'estensione, il decorso della malattia, la frequenza e la severità delle riacutizzazioni, la risposta e la tollerabilità a precedenti terapie.

La sulfasalazina (3 g/die) e la mesalazina (2,4 g/die), farmaci molto ben tollerati, mostrano maggiore efficacia del placebo nel prolungare la remissione nella malattia di Crohn del colon e, rispettivamente, dell'ileo-colon. I corticosteroidi sistemici non sono efficaci nel mantenimento della remissione clinica, mentre la budesonide (6 mg/die), a 1 anno, è in grado di ritardare le riacutizzazioni nei pazienti con malattia dell'ileo distale. L'azatioprina alla dose di 2,0-3,0 mg/kg per os, la 6-MP alla dose di 1,0-1,5 mg/kg per os e il metotrexate alla dose di 15-25 mg im a settimana, sono efficaci nel mantenimento della remissione clinica a lungo termine<sup>17 18</sup>.

### Prevenzione della recidiva post-chirurgica

Ad oggi non sono stati sviluppati farmaci in grado di prevenire la comparsa di recidiva dopo resezione per MC. Tuttavia, la mesalazina (2,4 g/die), il metronidazolo e, da dati preliminari, anche l'azatioprina, sono risultati efficaci nel ritardare la comparsa di recidiva<sup>17</sup>.

### Nuove opzioni terapeutiche: attualità e prospettive dei farmaci anti-TNF nel trattamento della malattia

Le emergenti continue conoscenze relative ai meccanismi patofisiologici delle malattie infiammatorie croniche intestinali hanno portato allo sviluppo di farmaci in grado di interferire con il processo infiammatorio mediante la modulazione selettiva del rilascio o dell'attività di mediatori solubili immunoregolatori, tra cui soprattutto il sistema delle citochine<sup>19</sup>.

Nel MC si osserva, infatti, un aumentato rilascio, da parte delle cellule infiammatorie, di mediatori solubili quali il *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ), l'interferone-gamma (INF- $\gamma$ ), l'interleuchina-12 (IL-12), l'interleuchina-18 (IL-18), responsabili nel mantenere, amplificare e perpetuare il processo infiammatorio nella mucosa intestinale<sup>20</sup>. Sulla base di queste osservazioni sono state sviluppate nuove strategie di trattamento che prevedono sia l'uso di farmaci che agiscono attraverso l'inibizione della sintesi, del rilascio e della attività di mediatori a prevalente attività pro-infiammatoria, sia la somministrazione diretta di citochine a prevalente attività anti-infiammatoria. Tali farmaci sono definiti, in base alle loro caratteristiche, "biologici". La terapia biologica, come definito dalla *Food and Drug Administration* (FDA), si basa sull'utilizzo di farmaci che, a differenza di quelli chimicamente sintetizzati, sono derivati da organismi viventi (umani, animali o microrganismi)

e comprendono preparati biologici naturali e isolati, peptidi o proteine ricombinanti (incluse le citochine), terapie basate su anticorpi monoclonali o frammenti di anticorpi, su acidi nucleici (oligonucleotidi *antisense*) e su geni somatici che hanno tutti come bersaglio meccanismi specifici della malattia<sup>21</sup>.

Lo sviluppo delle terapie biologiche ha sostanzialmente modificato la gestione dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali nel corso degli ultimi anni. Esse, infatti, hanno mostrato efficacia in pazienti con MC steroide-dipendente, steroide-refrattaria o fistolizzante, dove si registra solitamente il fallimento delle terapie convenzionali. Le evidenze accumulate nel corso degli ultimi anni, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e in altre patologie immunomediate quali l'artrite reumatoide e la psoriasi, indicano che questi agenti non sono solo in grado di controllare i sintomi, ma sarebbero potenzialmente in grado anche di cambiare il corso naturale della malattia.

### Inibitori del TNF- $\alpha$

Dato il ruolo chiave che il TNF- $\alpha$ , citochina proinfiammatoria, svolge nella cascata dell'infiammazione, molti farmaci sono stati sviluppati con l'obiettivo di interferire con la sua attività.

#### Adalimumab

Adalimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante completamente umano. A differenza di infliximab, che richiede una somministrazione endovenosa, adalimumab viene somministrato per via sottocutanea tramite penna preimpilata. Si lega selettivamente al TNF- $\alpha$  e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori di membrana p55 e p75. Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti.

Ha un'emivita media terminale di eliminazione di circa 2 settimane<sup>22</sup>.

L'efficacia clinica e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in più di 1.400 pazienti affetti da malattia di Crohn da moderatamente a gravemente attiva, in studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo<sup>22</sup>.

Adalimumab è risultato ugualmente efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione clinica. La dose in caso di terapia di induzione è pari a 80 mg alla settimana 0 seguita da una dose di 40 mg alla seconda settimana. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 seguita da 80 mg alla seconda settimana<sup>22</sup>.

Nello studio CLASSIC I<sup>23</sup>, in pazienti naive al trattamento con anti-TNF, il regime di induzione 160/80 ha mostrato un'incidenza di pazienti in remissione clinica (definita come un punteggio CDAI < 150), alla settimana 4, pari al 36% vs. il 24% dei pazienti trattati con il regime 80/40 ed il 12% del gruppo placebo, mostrandosi pertanto il regime ottimale di induzione nei pazienti che necessitano una risposta più precoce.

Dopo il trattamento di induzione la dose di mantenimento indicata è pari a 40 mg a settimane alterne. Alcuni pazienti in cui la risposta alla terapia si riduce possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg ogni settimana<sup>22</sup>.

Inoltre somministrato alla dose di mantenimento di 40 mg a settimane alterne adalimumab ha dimostrato di mantenere la remis-

sione clinica a 56 settimane nel 36% dei pazienti ed ha consentito l'interruzione del trattamento corticosteroidico per un periodo di almeno 90 giorni nel 29% dei pazienti <sup>24</sup>.

Le analisi di sottogruppo dello studio CHARM hanno inoltre mostrato che le percentuali di remissione clinica erano maggiori tra i pazienti che avevano assunto adalimumab rispetto al placebo indipendentemente dalle terapie immunosoppressive concomitanti e dalle concentrazioni basali di PCR <sup>24</sup>.

Sempre nello studio CHARM si è osservato che adalimumab è in grado di indurre nel 30% dei pazienti con malattia fistolizzante la chiusura completa delle fistole alla settimana 26 e di mantenerla fino alla settimana 56 <sup>24</sup>.

La qualità della vita dei pazienti è stata valutata come endpoint secondario in tutti gli studi registrativi, attraverso il punteggio totale dell'IBDQ (questionario sulla qualità della vita specifico delle malattie infiammatorie intestinali). Un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio totale è stato ottenuto sia nell'induzione alla 4<sup>a</sup> settimana negli studi CLASSIC I e GAIN sia nello studio di mantenimento CHARM alle settimane 26 e 56 <sup>22</sup>.

L'efficacia dell'adalimumab è stata osservata anche in pazienti che avevano perso la risposta o si erano rivelati intolleranti alla terapia con infliximab, come evidenziato nello studio GAIN <sup>25</sup>, in cui alla 4<sup>a</sup> settimana il 21% dei pazienti che avevano ricevuto adalimumab 160/80 mg, aveva ottenuto la remissione clinica, rispetto al 7% dei pazienti ricevuti placebo. Oltre ai dati forniti dallo studio GAIN altri studi di dimensioni più ridotte, condotti in aperto, hanno dimostrato i benefici clinici del trattamento con adalimumab in pazienti con malattia di Crohn attiva, che avevano perso risposta o erano diventati intolleranti a infliximab <sup>26-28</sup>.

Dal punto di vista della tollerabilità il farmaco è risultato globalmente ben tollerato con un profilo di sicurezza coerente con quello rilevato in più di 150.000 pazienti trattati per malattia di Crohn, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica e psoriasi <sup>24</sup>. Adalimumab è inoltre caratterizzato da una ridotta immunogenicità, la percentuale di anticorpi anti adalimumab identificata nello studio CLASSIC II è stata del 2,6% <sup>29</sup>.

Adalimumab rappresenta pertanto un'opzione terapeutica efficace nell'indurre e mantenere la remissione clinica nei pazienti con malattia di Crohn da moderata a severa, si dimostra ben tollerato <sup>24</sup> e di facile utilizzo grazie all'autosomministrazione della soluzione mediante penna preimpilata <sup>30</sup>.

## Infliximab

L'infliximab è un anticorpo anti-TNF- $\alpha$  rappresentato da un'immunoglobulina IgG monoclonale chimerica, composta dalla regione costante IgG1 di origine umana, che rappresenta il 75% dell'anticorpo, e dalla parte legante l'antigene, di origine murina, che ne costituisce il restante 25% <sup>31</sup>. Esso è in grado di neutralizzare gli effetti del TNF- $\alpha$  *in vitro* e *in vivo* ed è in grado di determinare la lisi delle cellule che producono TNF- $\alpha$ , in particolare dei linfociti T. Dai risultati dei numerosi lavori pubblicati in letteratura, l'infliximab è risultato efficace nell'indurre e mantenere la remissione clinica in pazienti in fase attiva moderata-severa.

La completa remissione dei sintomi (definita da un valore di attività clinica CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] < 150 punti) dopo una singola infusione (alla dose di 5 mg/kg o 10 mg/kg), è stata infatti osservata nel 33% dei pazienti trattati, rispetto al 4% dei pazienti trattati con placebo <sup>32</sup>. La risposta clinica non ha mostrato una significativa relazione dose-risposta, suggerendo l'utilizzo della

dose di 5 mg/kg nei successivi studi clinici e nella pratica clinica. Successivamente è stato osservato che i pazienti che venivano sottoposti a un protocollo di mantenimento con infusioni di infliximab alla dose di 5 mg o 10 mg ogni 8 settimane per 54 settimane, mantenevano a 1 anno la remissione clinica in percentuale superiore rispetto ai pazienti che venivano trattati con il placebo (28% vs. 18% rispettivamente), consentendo inoltre il risparmio della terapia corticosteroidica <sup>33</sup>. L'infliximab è inoltre risultato efficace nelle forme fistolizzanti, ove si registra più frequentemente il fallimento delle terapie convenzionali. Infatti, il trattamento con infliximab alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 (induzione), seguito da infusioni di mantenimento ogni 8 settimane, ha consentito, ad un anno, la chiusura completa di tutte le fistole nel 36% dei pazienti, rispetto al 19% dei pazienti trattati con placebo <sup>34</sup>. L'infliximab può inoltre risultare utile nel ridurre manifestazioni extraintestinali quali le spondiloartropatie, le artralgie e il pioderma gangrenoso, sebbene siano necessari ulteriori studi <sup>21</sup>.

Pertanto ad oggi per l'infliximab (alla dose di 5 mg/kg) viene indicato il seguente schema di trattamento: *fase di induzione* (infusione a tempo 0 e ripetuta dopo 2 e 6 settimane) seguita da *fase di mantenimento*, mediante infusioni ogni 8 settimane fino a un anno di trattamento, nei pazienti che hanno risposto alla fase di induzione. Il trattamento di mantenimento schedato si è osservato, infatti, essere associato a una maggiore efficacia e minore immunogenicità del farmaco. Il trattamento episodico (*al bisogno*) favorisce lo sviluppo di anticorpi contro il farmaco (ATI) responsabili di una possibile riduzione di efficacia, oltre che di eventi avversi quali reazioni allergiche. La concomitante terapia immunosoppressiva con azatioprina ha mostrato ridurre la formazione di anticorpi anti-infliximab <sup>35</sup>. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per verificare la reale utilità di tale associazione e soprattutto il profilo di sicurezza.

Differentemente da quanto osservato utilizzando farmaci convenzionali, inclusi i corticosteroidi, il miglioramento clinico determinato dal trattamento con infliximab nel MC si può associare alla regressione delle lesioni mucosali valutata endoscopicamente. La regressione del processo infiammatorio è supportata dal quadro sia macroscopico che microscopico.

Alla luce dei numerosi studi pubblicati, le indicazioni definite ad oggi dall'*American Gastroenterological Association* (AGA) <sup>21</sup> sull'uso di infliximab e adalimumab nel MC sono:

- induzione della risposta clinica e della remissione clinica in pazienti con malattia moderatamente-severamente attiva refrattaria a terapia convenzionale (amminosalicilati, antibiotici, corticosteroidi o immunomodulatori) o steroide-dipendente;
- mantenimento della remissione clinica;
- induzione della risposta in pazienti con malattia di tipo fistolizzante;
- uveiti e altre manifestazioni oculari;
- manifestazioni extraintestinali del MC:
  - spondiloartropatie;
  - artriti-artralgie;
  - pioderma gangrenoso ed eritema nodoso.

Controindicazioni definite all'utilizzo di farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$  sono rappresentate da:

- nota ipersensibilità al farmaco;
- infezioni attive;
- evidenza di ascessi;

- tubercolosi latente;
- moderata o severa insufficienza cardiaca;
- concomitante o storia recente di neoplasia.

## Certolizumab pegol

Il certolizumab pegol è un frammento Fab pegilato di un anticorpo monoclonale anti-TNF. La dose raccomandata è di 400 mg sottocute alla settimana 0, 2, 4, e nei pazienti che rispondono una somministrazione di certolizumab 400 mg ogni 4 settimane<sup>21</sup>. Nei pazienti con MC moderato-grave la terapia di induzione e di mantenimento con certolizumab pegol sembrerebbe essere associata a un modesto miglioramento nelle percentuali di risposta rispetto al placebo, e non è stato riscontrato nessun significativo miglioramento nelle percentuali di remissione.

## Effetti collaterali

L'entusiasmo determinato dall'efficacia terapeutica degli anti-TFN e dalla loro potenziale capacità di modificare il decorso naturale della patologia, che avrebbero suggerito un possibile utilizzo nelle fasi precoci della malattia, è stato in parte temperato dalla crescente evidenza di possibili effetti collaterali, a volte fatali, associati a tali farmaci. Visto il simile meccanismo d'azione, tutti i farmaci anti-TNF- $\alpha$  hanno in comune simili effetti collaterali. Questi comprendono un aumentato rischio di infezioni, soprattutto tubercolosi e altre infezioni opportunistiche, reazioni allergiche e di tipo autoimmune, insufficienza cardiaca, esacerbazione di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale<sup>36</sup>.

Relativamente al rischio di malattie linfoproliferative e neoplasie, i dati ad oggi disponibili non hanno evidenziato un significativo incrementato rischio nei pazienti trattati con infliximab, sebbene non possa essere completamente escluso. Infatti, sono stati registrati 6 casi di linfoma epatosplenico a cellule T, neoplasia rara e aggressiva, in giovani pazienti (12-31 anni) trattati con infliximab. Tuttavia, questi pazienti erano tutti in concomitante terapia con azatioprina, pertanto non è possibile concludere se siano stati favoriti dall'associazione dei due farmaci.

## Conclusioni

L'introduzione nella pratica clinica della terapia con farmaci biologici ha certamente modificato la gestione del MC consentendo di migliorare la prognosi per molti pazienti non responsivi alle terapie convenzionali. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi volti a definire il reale impatto della terapia nella storia naturale della malattia e delle sue complicanze. Si impone inoltre un'attenta sorveglianza di eventuali eventi avversi nel lungo termine. Pertanto, ad oggi, la terapia biologica non è raccomandata come trattamento di prima scelta nella pratica clinica, sebbene le evidenze preliminari suggeriscono che il suo utilizzo precoce potrebbe modificare il decorso della malattia.

## Gestione nel lungo termine

Il MC, come abbiamo visto, è una patologia ad andamento cronico-recidivante, e quindi richiede un rilevante impegno assistenziale. I soggetti colpiti sono in prevalenza socialmente attivi e la loro qualità di vita può essere ridotta, il rischio di mortalità lievemente aumentato, come aumentato è il rischio di sviluppare neoplasie, in particolare del colon-retto.

I MMG e gli specialisti devono rispondere alle aspettative dei pazienti: continuità della cura, cure appropriate nel lungo termine, accesso telefonico diretto, attenzione ai problemi fisico-psicologici e alla qualità della vita, indicazioni sull'assistenza a problemi lavorativi, assicurativi e di sicurezza sociale.

La *British Society of Gastroenterology* (BSG) indica, come standard di qualità di cura, l'accesso rapido in ambulatorio e alla consulenza (in caso di recidiva), tempo e spazio adeguati, facile accesso a servizi igienici privati, supporto amministrativo<sup>37</sup>.

Per la gestione ottimale di questa malattia nel lungo termine è quindi necessaria un'integrazione tra MMG e centro di riferimento per le malattie infiammatorie croniche intestinali. Nel Regno Unito è riportata una gestione integrata di questa malattia e meno di un terzo dei pazienti è seguito unicamente da specialisti.

In termini clinici, è necessario far aderire i pazienti a controlli regolari allo scopo di limitare le complicanze e gli interventi in urgenza, controllare la terapia farmacologica e far seguire il follow-up endoscopico per la prevenzione delle neoplasie intestinali.

È stato osservato che il coinvolgimento dei pazienti nell'autogestione guidata della malattia è costo-efficace; questa strategia riduce gli accessi in ospedale senza incrementare le consultazioni a livello delle cure primarie, aumenta la qualità delle cure senza ridurre il controllo della malattia e, nello stesso tempo, riduce i costi<sup>38</sup>.

È riportato, inoltre, che i due interventi più importanti per migliorare la qualità di vita dei pazienti e la relazione medico-paziente sono l'educazione appropriata del paziente e il trattamento della concomitante ansietà e depressione<sup>39</sup>.

Come per tutte le malattie croniche recidivanti, nel trattamento del MC è necessaria un'integrazione delle figure professionali interessate (MMG, gastroenterologi, chirurghi) con particolare attenzione all'informazione e alla guida dei pazienti.

Un ulteriore contributo all'informazione può essere offerto segnalando l'associazione dei malati AMICI (Associazione Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, [www.amicitalia.org](http://www.amicitalia.org)).

L'integrazione tra specialista e MMG è fondamentale nella gestione nel lungo termine dei pazienti con MC, in particolare nella gestione delle terapie di supporto quali ferro, vitamine, elettroliti di cui frequentemente i pazienti necessitano nel corso della loro vita. I MMG devono inoltre acquisire familiarità con i principi terapeutici nei pazienti in remissione e in particolare con gli immunomodulatori (azatioprina, mercaptopurina, methotrexate, ciclosporina, tacrolimus), utili nei pazienti affetti da malattia cronicamente attiva o steroide-dipendente. Non è facile acquisire esperienza con farmaci che vengono utilizzati fortunatamente in pochi e selezionati pazienti, ma è necessario conoscere e monitorare i possibili seri effetti tossici di questi farmaci, anche se rari<sup>40</sup>. Tra i più comuni eventi avversi, correlati all'assunzione dei farmaci immunosoppressori, vi sono la leucopenia e la tossicità epatica e pancreatica. Per tale motivo è opportuno monitorizzare il paziente mediante esami ematochimici (emocromo, transaminasi, amilasi, lipasi) allo scopo di rilevare un'eventuale intolleranza al trattamento e decidere per un'eventuale riduzione del dosaggio o sospensione del farmaco. Particolare attenzione va inoltre posta all'utilizzo delle terapie biologiche, recentemente introdotte nella pratica clinica e in continua evoluzione. Tali farmaci richiedono infatti un'attenta selezione dei pazienti e un adeguato controllo dei potenziali eventi avversi in corso e dopo trattamento. Allo scopo di limitare le complicanze, è opportuno, prima di sottoporre il paziente al trattamento, escludere la presenza di infezioni attive,