

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS  
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

## ***Gastroenterologia: Case reports sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali XXIV parte***

Now free on-line  
[www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS  
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: [www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

## EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITORS

Loris Borghi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

## HONORARY EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

---

## EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

---

## LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio  
Parma, Italy

## EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti  
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice  
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
[contact@actabiomedica.it](mailto:contact@actabiomedica.it)

Alessandro Corrà  
Società di Medicina e  
Scienze Naturali  
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy  
Tel./Fax ++39 0521 033027

## PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice  
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
E-mail: [edit@mattioli1885.com](mailto:edit@mattioli1885.com)

Acta Bio Medica è la rivista ufficiale della Società di Medicina e Scienze Naturali di Parma.

I Quaderni di Acta Bio Medica dedicati alla Gastroenterologia pubblicano principalmente case-reports, saranno inserite occasionalmente reviews e lavori originali dedicati a quest'area della Medicina.

I dattiloscritti devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e da una dichiarazione firmata degli autori che l'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né che è stato accettato altrove per la pubblicazione. Tutti i lavori sono soggetti a revisione e si esortano gli autori ad essere concisi. I manoscritti dovranno essere inviati a:

Dr.ssa Anna Scotti

Quaderni Acta Bio Medica - Gastroenterologia

c/o Mattioli 1885 srl

Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio - 43036 Fidenza

annascotti@mattioli1885.com

Tel. 0524/530383 - Fax 0524/82537

Il FRONTESPIZIO deve contenere:

- Un titolo informativo conciso
- Nome/i del/degli Autore/i
- Dipartimento o Istituto dove è stato condotto il lavoro
- Nome e indirizzo dell'autore a cui deve essere inviata la corrispondenza relativa al manoscritto. Deve essere indicato inoltre numero di telefono, fax ed indirizzo e-mail
- Un running title di non più di 40 caratteri

#### COME SCRIVERE UN CASE REPORT

La caratteristica chiave del *case report* è quella di aiutare il lettore a riconoscere e a trattare un problema simile, se mai dovesse ripresentarsi. Utilizzare un linguaggio chiaro e senza ambiguità, per presentare il materiale in modo che il lettore abbia una chiara visione di:

-cosa è successo al paziente

-la cronologia di questi eventi

-perché il trattamento è stato eseguito in base a quei determinati concetti.

#### Cosa descrivere?

Osservare e pensare alla pratica clinica, vi sono molti casi rari o insoliti che possono meritare una descrizione. La rarità non è però di per se stessa motivo sufficiente di pubblicazione, il caso deve essere speciale e avere un "messaggio" per il lettore; può servire a fornire la consapevolezza della condizione in modo tale che la diagnosi possa essere più facile in futuro o come una linea di trattamento possa essere più adatta di un'altra.

Il ruolo dei *case report* è di stabilire un specie di "precedente giudiziario" per malattie relativamente rare.

Un altro gruppo è quello dei casi associati a condizioni inusuali, anche sconosciute, che possono avere priorità diverse nel loro trattamento.

#### Come descrivere?

**Titolo:** Il titolo dovrebbe essere corto, descrittivo e capace di attirare l'attenzione. Se il titolo di un case report contiene troppi dati il lettore potrebbe avere la sensazione che esso abbia spiegato tutto quello che c'è da sapere.

**Introduzione:** Solitamente si tende a scrivere una breve storia della malattia, ma questo materiale può essere inserito nella discussione. Il report può cominciare semplicemente con la descrizione del caso.

**Descrizione del caso:** Il report deve essere cronologico e descrivere adeguatamente la presentazione, i risultati dell'esame clinico e quelli degli accertamenti prima di andare avanti e descrivere l'evoluzione del paziente. La descrizione deve essere completa, accentuare le caratteristiche positive senza oscurarle in una massa di rilievi negativi. Considerare quali domande potrebbe fare un collega e assicurarsi che vi siano risposte chiare all'interno del report. Le illustrazioni possono essere utili.

**Discussione del caso:** Lo scopo principale della discussione è di spiegare come e perché sono state prese le decisioni e quale insegnamento è stato recepito da questa esperienza. Possono essere necessari alcuni riferimenti bibliografici ad altri casi, bisogna evitare tuttavia di produrre una review. Lo scopo deve essere di definire e dettagliare il messaggio per il lettore. Il case report renderà chiaro come un caso analogo dovrebbe essere trattato in futuro.

#### REVIEWS- LAVORI ORIGINALI

**Articoli originali:** comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Devono essere completi di Riassunto e suddivisi nelle seguenti parti: Introduzione, Obiettivi, Materiale e Metodi, Risultati, Discussione e Conclusioni. Nella sezione Obiettivo deve essere sintetizzato con chiarezza l'obiettivo del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio (Ospedale, Centro Specialistico...), il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

**Review:** devono essere inerenti ad un specifico argomento e permettere al lettore uno sguardo approfondito sul tema, offrendo una panoramica nazionale ed internazionale delle ultime novità in merito. L'autore deve offrire un punto di vista personale basato su dati di letteratura ufficiali. Dovrà essere suddiviso in Introduzione, Discussione e Conclusione e completo di Riassunto. La bibliografia citata dovrà essere particolarmente ricca.

**ILLUSTRAZIONI.** È responsabilità dell'autore ottenere il permesso (dall'autore e dal possessore dei diritti di copyright) di riprodurre illustrazioni, tabelle, ecc, da altre pubblicazioni. Stampe o radiografie devono essere chiare.

Le TABELLE dovranno essere numerate consecutivamente con numeri romani contraddistinte da un titolo.

Le VOCI BIBLIOGRAFICHE dovranno essere numerate secondo l'ordine di citazione nel testo; quelle citate solamente nelle tabelle o nelle legende delle figure saranno numerate in accordo con la sequenza stabilita dalla loro prima identificazione nel testo. La lista delle voci bibliografiche deve riportare il cognome e l'iniziale del nome degli Autori (saranno indicati tutti gli autori se presenti 6 o meno; quando presenti 7 nomi o più, indicare solo i primi 3 e aggiungere "et al."), il titolo del lavoro, il nome della rivista abbreviato in conformità dell'Index Medicus, l'anno di pubblicazione, il volume e la prima e l'ultima pagina dell'articolo, Esempio: *Fraioli P., Montemurro L., Castrignano L., Rizzato G.: Retroperitoneal Involvement in Sarcoidosis. Sarcoidosis 1990; 7: 101-105.* Nel caso di un libro, si indicheranno nel medesimo modo il nome degli Autori, il titolo, il numero dell'edizione, il nome dell'Editore, il luogo di pubblicazione, il numero del volume e la pagina. Nessun addebito verrà effettuato per foto in bianco e nero. Comunicazioni personali non dovrebbero essere incluse in bibliografia ma possono essere citate nel testo tra parentesi.

#### COPYRIGHT

© 2012 ACTA BIO MEDICA SOCIETÀ DI MEDICINA E SCIENZE NATURALI DI PARMA. La rivista è protetta da Copyright. I lavori pubblicati rimangono di proprietà della Rivista e possono essere riprodotti solo previa autorizzazione dell'Editore citandone la fonte.

Direttore Responsabile: M. Vanelli

Registrazione del Tribunale di Parma n° 253 del 21/7/1955

Finito di stampare: Dicembre 2012



## Mattioli 1885

Strada di Lodesana 649/sx  
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)  
tel 0524/530383  
fax 0524/82537  
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE  
*Direttore Generale*  
Paolo Cioni  
*Vice Presidente e Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE  
*Editing Manager*  
Anna Scotti  
*Editing*  
Valeria Ceci  
*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ  
*Direttore Marketing*  
Luca Ranzato  
*Responsabile Area ECM*  
Simone Agnello *Project Manager*  
Natalie Cerioli  
*Responsabile Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF  
THE SOCIETY OF MEDICINE  
AND NATURAL SCIENCES OF  
PARMA

PRESIDENT  
Almerico Novarini  
VICE-PRESIDENT  
Silvia Iaccarino  
PAST-PRESIDENT  
Maria Luisa Tanzi  
GENERAL SECRETARY  
Maria Luisa Tanzi  
TREASURER  
Luigi Roncoroni  
MEMBERS  
Giorgio Zanzucchi  
Giorgio Cocconi  
Angelo Franzè  
Enrico Cabassi  
Patrizia Santi

## INDEX

Quaderno I/2013

### Gastroenterologia: Case reports sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali - XXIV parte

#### Foreword

5 *Silvio Danese*

#### Review

6 *Federico Cioni*  
Efficacia e profilo di rischio dei corticosteroidi di seconda generazione nel trattamento della Malattia di Crohn e della Colite Ulcerosa

#### Case Reports

- 12 *Stefano Brillanti, Liboria Laterza, Andrea Lisotti*  
Proctosigmoidite ulcerosa refrattaria e recidivante alla terapia topica trattata con beclometasone dipropionato orale
- 15 *A. Michielan, R. D'Incà*  
Trattamento di una riaccensione moderata di rettocolite ulcerosa con beclometasone dipropionato topico in corso di terapia con Infliximab
- 18 *Gianni Imperiali*  
Il 5-ASA nella terapia della colite ulcerosa: qualcosa di nuovo?
- 21 *G. Chianese, M. Ferrante, S. Garatti, R. Putignano, M. Feliziani, L. Ferraris*  
Un caso di rettocolite ulcerosa steroidodipendente
- 25 *Antonio M. Cardone, Francesco C. Cardone, Antonio Stiriti, Ludovico Abenavoli, Salvatore Cardile, Francesco Deleo, Francesco Nasso*  
Terapia topica con 5ASA e Beclometasone Dipropionato in un caso di RCU moderata



F O R E W O R D

---

Iniziamo con questo fascicolo l'ottavo anno della collana dei Quaderni di Gastroenterologia di Acta BioMedica.

In questo fascicolo sono presentati numerosi casi clinici che il Gastroenterologo in maniera pratica affronta in ambulatorio. A volte le linee guida che ci vengono fornite in maniera puntuale, non tengono presente la sfaccettatura clinica che ogni paziente rappresenta, come il caso del paziente trattato con terapia topica con beclometasone dipropionato in corso di terapia schedulata con infliximab.

Inoltre casi clinici complessi come quello della paziente steroideo-dipendente di 79 anni e trattata in

maniera conservativa, sottolineano come il rischio e beneficio nella popolazione anziana debba essere sempre preso in considerazione, poiché l'età rappresenta un vero fattore di rischio per l'immunosoppressione.

Con l'augurio che anche in questo ottavo anno i Quaderni di Gastroenterologia possano fornirVi spunti di riflessione e approfondimento, Vi auguriamo buona lettura.

*Dott. Silvio Danese  
Divisione di Gastroenterologia  
Istituto Clinico Humanitas  
IRCCS in Gastroenterologia, Milano*

## Efficacia e profilo di rischio dei corticosteroidi di seconda generazione nel trattamento della Malattia di Crohn e della Colite Ulcerosa

Federico Cioni

Direttore scientifico Mattioli 1885

De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's Disease and Ulcerative-Colitis: more effective and less side effects?

Dig Dis 2012; 30: 368-375

*In assenza di una terapia etiologica, gli obiettivi primari del trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), ed in particolare della Colite Ulcerosa (CU) e della Malattia di Crohn (MC), sono il controllo delle fasi di attività della malattia (riacutizzazioni) e l'attenuazione delle espressioni cliniche della flogosi, il mantenimento a medio-lungo termine della remissione e la prevenzione delle recidive post-chirurgiche nel caso questo tipo di approccio si sia reso necessario. Il moderno approccio clinico alle MICI è basato su di un utilizzo dei farmaci disponibili del tipo cosiddetto "sequenziale", che prevede l'impiego dei farmaci più potenti, ma con maggiori effetti collaterali, quando non vi è risposta clinica al trattamento con i farmaci meno potenti ma più sicuri. In estrema sintesi le principali classi di farmaci di cui oggi disponiamo sono i farmaci ad attività prevalentemente antiinfiammatoria come la mesalazina ed i corticosteroidi, gli antibiotici e gli immunomodulatori.*

*In questa sede ci occuperemo in particolare dei cortisonici e fra questi dei cortisonici di II generazione, che sono entrati a far parte dell'armamentario terapeutico gastroenterologico da qualche anno e sembrano presentare un favorevole rapporto rischio/beneficio, grazie soprattutto ad una significativa riduzione degli effetti collaterali tipici dei loro pariclasse meno recenti.*

*A questo proposito citiamo una interessante rassegna pubblicata recentemente da Chiara De Cassan, Gionata Fiorino e Silvio Danese, dell'Istituto Humanitas di Rozzano (MI), su "Digestive Diseases", dal titolo "Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's Disease and Ulcerative-Colitis: more effective and less side effects".*

### Introduzione

I corticosteroidi, grazie alla loro potente azione antiinfiammatoria, sono storicamente uno dei cardini del trattamento delle MICI, ma il limite al loro impiego massivo soprattutto a medio-lungo termine è sempre stato l'elevato rischio di effetti collaterali, significativamente correlato ad un impiego che superi le 2-3 settimane di somministrazione (1).

Gli effetti avversi più frequenti sono riportati in tabella 1: proprio l'elevata incidenza di effetti collaterali ha fatto sì che la remissione in condizione di sospensione della terapia corticosteroidea sia considerata uno degli end-point del trattamento delle MICI.

Negli ultimi anni le prospettive sono cambiate grazie alla disponibilità dei cortisonici cosiddetti di II generazione, che sembrano particolarmente promettenti dal punto di vista del rapporto rischio-beneficio.

**Tabella 1.** Effetti collaterali dei cortisonici

- 
- alterazioni metaboliche
    - redistribuzione del grasso corporeo
    - diabete da farmaci
    - alterazioni metaboliche
  - patologie oftalmologiche
    - cataratta
    - glaucoma
  - disturbi dermatologici
  - immunodepressione
    - aumentato rischio di infezione
  - ipertensione
  - disturbi del sistema nervoso centrale
  - patologie endocrine
    - alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
  - disturbi muscolo scheletrici
    - catabolismo muscolare
    - osteopenia
    - osteoporosi
- 

De Cassan et al. hanno recentemente pubblicato una rassegna (2) dei principali lavori dedicati al rapporto rischio-beneficio del trattamento cortisonico delle MICI, ed in particolare al confronto fra i farmaci di I e di II generazione.

### I cortisonici di prima generazione

Le evidenze disponibili relativamente ai cortisonici di prima generazione, come il prednisone ed il metilprednisolone, confermano l'efficacia di queste molecole nell'indurre remissione clinica della malattia nel MC di entità da media a severa, localizzata al livello ileocecale, del colon e del piccolo intestino, ma anche dell'esofago e dello stomaco (3). Purtroppo l'incidenza di effetti collaterali ha interessato oltre un terzo dei soggetti trattati (4). Meno efficaci si sono dimostrati gli stessi farmaci nell'indurre guarigione della mucosa endoscopicamente dimostrata (5) o nei casi di malattia complicata da restringimenti del lume o da fistolizzazioni (6). In quest'ultimo caso l'utilizzo dei corticosteroidi appare associato ad un aumento della necessità di ricorrere a trattamento chirurgico (7) e ad un maggior rischio di morte da complicazioni settiche (8).

Nella CU l'utilizzo e la modalità di somministrazione dei cortisonici dipende dalla sede e della severità

della malattia. In particolare nelle forme di entità medio-moderata i cortisonici di prima generazione sono storicamente considerati la seconda scelta terapeutica dopo il fallimento della mesalazina. Nelle forme severe o diffuse diventavano il trattamento di prima scelta, anche in assenza di dati soddisfacenti sul profilo di rischio ad essi correlato.

### I cortisonici di seconda generazione

I cortisonici di seconda generazione comprendono un interessante gruppo di farmaci caratterizzati da un rapporto rischio-beneficio più favorevole rispetto ai loro predecessori. Fra questi ricordiamo budesonide (BD), beclometasone dipropionato (BDP) e desametasone (Dex) a trasporto eritrocitario.

- Budesonide (BD): BD è un cortisonico di seconda generazione, non alogenato, caratterizzato da una elevata attività topica e da uno spiccato metabolismo di primo passaggio epatico, che ne riduce la biodisponibilità al 10-15%. Nel trattamento del MC ne vengono utilizzate due formulazioni particolarmente interessanti: quella a rilascio pH dipendente e quella a rilascio ileale controllato. Per il trattamento della CU sarà a breve disponibile in Italia una formulazione a rilascio pH controllato multimatrice (MMX) in cui una matrice idrofila inerte protegge il principio attivo rilasciandolo solo quando, superato lo stomaco, il pH dell'ambiente intestinale supera il valore di 7.

Nel MC l'utilizzo di BD è stato testato in due principali *trials* condotti vs placebo (9, 10) e in altri 8 (11-18) vs altri cortisonici di prima o seconda generazione, con una percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione compresa fra il 50-60% dei casi trattati con BD vs il 20-33% di quelli trattati con placebo ed il 52,5-80% di quelli trattati con cortisonici tradizionali. Su queste basi BD ha dimostrato efficacia equivalente a prednisone nell'indurre la remissione clinica in forme di CD a localizzazione ileo-colica, ma non è risultato altrettanto efficace nel mantenimento della remissione o nell'induzione



della guarigione della mucosa, che è stata ottenuta solo nel 24% dei pazienti trattati vs l'83% di quelli trattati con azatioprina (19), a dimostrazione che gli immunomodulatori mantengono da questo punto di vista un vantaggio su BD. I dati sulla sicurezza sono limitati, con un rischio relativo pari a 0.99 vs placebo e a 0.64 vs i cortisonici di prima generazione. Viceversa il rischio relativo di alterata risposta alla stimolazione con ACTH appare significativamente aumentato (RR 2,60) dal trattamento con BD (20).

Nella CU esistono relativamente poche evidenze sull'efficacia di BD nell'indurre remissione clinica e/o mucosale. In uno studio BD si è dimostrato equivalente a prednisone nell'indurre miglioramento degli indici endoscopici di guarigione, tranne che nel caso di localizzazione della malattia a livello del sigma (21). La mesalazina si conferma però più efficace di BD nelle forme di entità da lieve a moderata (22). Per quanto concerne le nuove formulazione di BD MMX gli studi disponibili non sono numerosi, al di là della notevole precisione di rilascio a livello del colon ascendente e del sigma (96% del principio attivo rilasciato in questa sede) (423), BD MMX si è dimostrato significativamente più efficace del placebo al dosaggio di 9 mg/die, ma non rispetto a mesalazina e/o alle formulazioni tradizionali di BD. La tollerabilità appare molto buona e comunque superiore a quella dei cortisonici tradizionali (RR 0.02) (21).

- Beclometasone dipropionato (BDP) è un cortisonico di seconda generazione ad azione topica, somministrato sotto forma di profarmaco assorbito e parzialmente metabolizzato a livello del basso tratto digerente. Il metabolismo epatico di primo passaggio è estremamente efficace con un ridotto rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico (24-25).

L'utilizzo di BDP nel MC è documentato da un unico studio (18) condotto vs BD, che ha ottenuto la remissione clinica nel 86,87% dei pazienti trattati vs il 66,66% di quelli trattati con BD. Maggiori e più interessanti dati sono disponibili

li sull'utilizzo di BDP nella CU, sia in forma topica (26-33) che sistemica (34-38) (Tab. 2). Per quanto concerne la somministrazione per via rettale (clisteri), BDP si è dimostrato parimenti efficace rispetto a mesalazina (26-32), ma la somministrazione dell'associazione dei due principi attivi supera in efficacia l'effetto ottenuto dai singoli prodotti (33). L'efficacia di BDP appare particolarmente significativa nella somministrazione per via orale: diversi studi hanno confermato l'efficacia di BDP così somministrato nell'indurre miglioramento di tutti gli indici di malattia (clinici, endoscopici, biopatici) nella CU di entità da lieve a moderata, sia nella variante localizzata al colon sinistro che in quella estesa. Anche in questo caso l'efficacia di BDP risulta potenziata dalla contemporanea somministrazione di mesalazina. Citiamo a questo scopo i dati dello studio BETA ancora non pubblicati, condotto su 227 pazienti affetti da CU di entità da lieve a moderata. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: uno trattato con BDP al dosaggio di 5 mg/die per 4 settimane e poi con 5 mg/die per altre 4 settimane, e l'altro con prednisone al dosaggio di 40 mg die per due settimane, seguito da una dose di 10/mg alla settimana fino alla sospensione. L'efficacia dei due trattamenti è risultata equivalente, con il 64,6% di remissioni cliniche (DAI < 3 oppure ridotto di 3 punti se maggiore di 7 all'inizio dello studio) ottenute con BDP vs il 66,2% ottenute con prednisone, alla quarta settimana di trattamento. A parità di efficacia BDP si è però dimostrato meglio tollerato, con un 10,2% di pazienti trattati con BDP che hanno riportato effetti avversi vs il 14,5% di quelli trattati con prednisone. BDP è inoltre risultato associato ad un minor rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

- Desametasone 21 fosfato (Dex 21-P) a rilascio eritrocito-mediato è una nuova formulazione di desametasone che utilizza gli eritrociti come vettori di trasporto del principio attivo nelle sedi di azione. Il lento passaggio transmembrana del principio attivo e la sopravvivenza di 120

Tabella 2 - BDP sistemico in pazienti con UC: RCTs

Primo Autore	Tipo di studio	N° Tot. di Pazienti	Farmaci somministrati (numero di pazienti coinvolti)	Popolazione dello studio	Durata dello studio settimane	End point primario	Tasso di remissione, %	p value
Rizzello, 2001 [58]	multicentrico, randomizzato, in doppio cieco	57	(1) BDP 5 mg (2) BDP 10 mg (3) ASA 1.6 g	da lieve a moderatamente grave UC estesa o del lato sinistro	4	miglioramento dell'attività clinica ed endoscopica	(1) 16.7 (2) 43.7	n.a.
Rizzello, 2002 [59]	multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato-placebo	119	(1) 5-ASA (3.2 g/day) +BDP 5 mg (58) (2). 5-ASA (3.2 g/day) + placebo (61)	da lieve a moderatamente grave UC estesa o del lato sinistro (3 < DAI < 10)	4	miglioramento dell'attività clinica ed endoscopica	(1) 58.6 (2) 34.4	0.008
Campieri, 2003 [60]	multicentrico, randomizzato, singolo cieco, a gruppi paralleli	177	(1) BDP 5 mg/day o.d. (90) (2) 5-ASA 0.8 g t.d.s. (87)	UC da lieve a moderatamente grave (3 < DAI < 10)	4	miglioramento dell'attività clinica ed endoscopica	(1) 63.0 (2) 62.5	n.s.
Papi, 2010 [61]	Studio in aperto	64	(1) BDP 10 mg/day per 4 settimane e poi 5 mg/day per 4 settimane	UC da lieve a moderatamente grave (5 < CAI < 12)	8	remissione clinica (CAI ≤4) senza bisogno di corticosteroidi sistemici	(1) 75	n.a.
Nunes, 2010 [62]	multicentrico, studio retrospettivo	434	(1) BDP 5 mg/day	Malattia attiva (2 ≤ pMS < 9)	6.2	Remissione clinica (pMS <2)	(1) 44.4	n.a.
Balzano, 2010, u.d.	multicentrico, randomizzato, in doppio cieco	277	(1) BDP 5 mg/day per 4 settimane e 5 mg/day o.d. per 4 settimane (135) (2) Pred 40, rastremato progressivamente a 5 mg/day (142)	UC da lieve a moderatamente grave (3 < DAI < 10)	8	Risposta clinica (DAI <3 o ΔDAI >3 se DAI all'inizio ≥7)	(1) 19.2 (2) 22.7	0.38

ASA = Acido Amino Salicilico; CAI = Colitis Activity Index; pMS = partial Mayo score; Pred = prednisone; u.d. = dati non pubblicati; n.a.= not available, non disponibile; n.s.= not significant, non significativa; UC= colite ulcerosa

giorni degli eritrociti, ne fanno potenzialmente un ottimo strumento terapeutico nel caso di trattamenti a lungo termine, utilizzato anche in altre patologie come la fibrosi cistica e le pneumopatie croniche ostruttive. Esistono due

studi (39-40) in pazienti affetti da MICI cortisone-dipendenti a resistenti al trattamento con mesalazina. Nel primo studio condotto su 10 pazienti affetti da MC o CU già trattati con prednisone eventualmente in associazione con

immunosoppressori, la sospensione di prednisone e il passaggio alla nuova terapia ha avuto ottimi effetti su tutti i pazienti, che sono risultati in condizioni di remissione già dopo la terza iniezione di eritrociti. Nel secondo studio condotto su 40 pazienti, Dex 21-p si è dimostrato significativamente superiore dopo 8 settimane di trattamento, sia vs placebo che vs prednisone, nell'indurre remissione clinica ed endoscopica della malattia. Soprattutto Dex 21-P si è dimostrato molto ben tollerato, con nessun caso di effetti avversi dichiarati vs l'80% di quelli trattati con prednisone.

## Conclusioni

I cortisonici rimangono un cardine del trattamento delle MICI, soprattutto dei casi di riacutizzazione, ma l'elevata incidenza di effetti collaterali soprattutto in corso di trattamenti a medio-lungo termine, li ha storicamente resi poco maneggevoli. La recente disponibilità dei cortisonici di II generazione ha in parte cambiato le regole del gioco, mettendo a disposizione del clinico un'alternativa terapeutica efficace e maneggevole. In particolare, sulla base delle evidenze fino ad oggi disponibili, beclometasone dipropionato nel trattamento della CU e BD nel MC sembrano i cortisonici di II generazione caratterizzati da un miglior rapporto rischio-beneficio.

## Bibliografia

- Keenan GF. Management of complications of glucocorticoid therapy. *Clin Chest Med* 1997; 18: 507-20.
- De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects? *Dig Dis* 2012; 30: 368-75
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al: National Cooperative Crohn's Disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al: Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
- Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al: The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
- Sparberg M, Kirsner JB: Long-term corticosteroid therapy for regional enteritis: an analysis of 58 courses in 54 patients. *Am J Dig Dis* 1966; 11: 865-80.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al: European Cooperative Crohn's Disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al: Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
- Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al: Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1748-54.
- Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
- Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al: Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.
- Gross V, Andus T, Caesar I, et al: Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-9.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al: A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
- van Ierssel GJ, van der Sluys Veer A, Verspaget HW, et al: Contribution of plasma cortisol to corticosteroid-suppressed peripheral blood natural killer cell activity in Crohn's disease. *Immunopharmacology* 1995; 29: 11-7.
- Escher JC: Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 47-54.
- D'Haens G, Verstraete A, Cheyngs K, et al: Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 419-24.
- Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, et al: Beclomethasone dipropionate for the treatment of mild-to-moderate Crohn's disease: an open-label, budesonide-controlled, randomized study. *Med Sci Monit* 2006; 12: 129-32.
- Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, et al: Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 375-82.

20. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al: Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD000296.
21. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al: Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD007698.
22. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al: 3 g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 129-38.
23. Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AF, et al: Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 31-8.
24. Foe K, Cutler DJ, Brown KF, et al: Metabolism kinetics of beclomethasone propionate esters in human lung homogenates. *Pharm Res* 2000; 17: 1007-12.
25. Kumana CR, Seaton T, Meghji M, et al: Beclomethasone dipropionate enemas for treating inflammatory bowel disease without producing Cushing's syndrome or hypothalamic pituitary adrenal suppression. *Lancet* 1982; 1: 579-83.
26. Bansky G, Buhler H, Stamm B, et al: Treatment of distal ulcerative colitis with beclomethasone enemas: high therapeutic efficacy without endocrine side effects. A prospective, randomized, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 288-92.
27. Mulder CJ, Endert E, van der Heide H, et al: Comparison of beclomethasone dipropionate (2 and 3 mg) and prednisolone sodium phosphate enemas (30 mg) in the treatment of ulcerative proctitis. An adrenocortical approach. *Neth J Med* 1989; 35: 18-24.
28. Halpern Z, Sold O, Baratz M, et al: A controlled trial of beclomethasone versus beta-methasone enemas in distal ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 38-41.
29. van der Heide H, van den Brandt-Gradel V, Tytgat GN, et al: Comparison of beclomethasone dipropionate and prednisolone 21-phosphate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 169-72.
30. Campieri M, Cottone M, Miglio F, et al: Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-6.
31. Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, et al: Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalazine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 291-7.
32. Biancone L, Gionchetti P, Blanco Gdel V, et al: Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 329-37.
33. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al: Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.
34. Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, et al: Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose-finding study. *Adv Ther* 2001; 18: 261-71.
35. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al: Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-16.
36. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al: Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
37. Papi C, Aratari A, Moretti A, et al: Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2002-7.
38. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al: Usefulness of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis in clinical practice: the RECLICU study. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 629-36.
39. Bossa F, Latiano A, Rossi L, et al: Erythrocyte-mediated delivery of dexamethasone in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis, refractory to mesalazine: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2509-16.
40. Annese V, Latiano A, Rossi L, et al: Erythrocytes-mediated delivery of dexamethasone in steroid-dependent IBD patients - a pilot uncontrolled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1370-5.

# Proctosigmoidite ulcerosa refrattaria e recidivante alla terapia topica trattata con beclometasone dipropionato orale

*Stefano Brillanti, Liboria Laterza, Andrea Lisotti*

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

## Introduzione

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica, che interessa la mucosa ed occasionalmente la sottomucosa del colon, caratterizzata da episodi ricorrenti di riacutizzazione. Con il termine proctosigmoidite si identifica una malattia estesa al retto ed al sigma e che non coinvolge il colon discendente. La proctosigmoidite ulcerosa generalmente risponde bene alla terapia topica rettale ed in molti pazienti la terapia topica è sufficiente ad indurre e mantenere una remissione clinica.

Descriviamo un caso di proctosigmoidite ulcerosa refrattaria a terapia topica rettale con acido 5-aminosalicilico (5-ASA), responsiva a terapia topica rettale con steroidi, ma da essa dipendente, successivamente trattata con beclometasone dipropionato orale con induzione e mantenimento di remissione clinica.

## Caso clinico

Paziente femmina di 37 anni, di razza caucasica e nazionalità italiana. Nel luglio 2009, in periodo di benessere clinico, comparsa di diarrea muco-ematica, con 3-4 evacuazioni al dì, senza febbre, con lievi dolori addominali, di tipo subcontinuo e gravativo, in ipogastrio. Gli esami laboratoristici e la coprocultura risultavano nella norma. Dopo due settimane di sintomatologia clinica, la paziente veniva sottoposta a colonscopia. L'indagine endoscopica rilevava la presenza di un quadro infiammatorio esteso al retto e al sigma,

caratterizzato da mucosa fortemente iperemica, fragile, sanguinante al contatto, con perdita del normale pattern vascolare e multiple erosioni. La mucosa del colon, a monte del sigma, risultava normale. Veniva quindi posta diagnosi di proctosigmoidite ulcerosa in fase di attività moderata, supportata anche dal referto istologico della mucosa rettale.

La paziente veniva posta in terapia topica con 5-ASA (mesalazina) sospensione rettale 4 g 2 volte al dì. Dopo 14 giorni di terapia, la paziente non dimostrava significativi miglioramenti clinici, persistendo emissione di feci frammiste a muco e sangue. Pertanto la malattia veniva caratterizzata come refrattaria al trattamento topico con mesalazina.

Il passo terapeutico successivo consisteva nella prescrizione di terapia topica con beclometasone dipropionato sospensione rettale, 3 mg 2 volte al dì per 10 giorni, e poi 1 volta al dì per altri 20 giorni. La terapia topica rettale steroidea induceva rapidamente una remissione della sintomatologia e già dopo 7 giorni di trattamento la paziente presentava 1-2 evacuazioni al dì di feci formate, senza muco né sangue.

La remissione della sintomatologia proseguiva da settembre sino a dicembre 2009, quando nuovamente iniziava l'emissione di circa 3 evacuazioni al dì di feci semiliquide frammiste a muco e sangue. La paziente ricominciava un ciclo di terapia topica rettale con beclometasone dipropionato, sospensione 3 mg 2 volte al dì per 10 giorni, e poi 1 volta al dì per altri 20 giorni. La terapia topica steroidea induceva rapidamente una remissione della sintomatologia.

Successivamente, la paziente sperimentava un nuovo periodo di remissione di circa altri 3 mesi, ma a marzo 2010 si ripresentava una riacutizzazione con caratteristiche sovrapponibili ai precedenti episodi. La terapia topica steroidea induceva una nuova remissione, ma a luglio 2010 ricompariva una nuova riacutizzazione con 3-4 scariche al giorno di feci semiliquide mucosematiche, sempre senza febbre, con dolorabilità subcontinua e gravativa in ipogastrio-fossa iliaca sinistra.

Vista la dipendenza della malattia dalla terapia topica steroidea, incapace di mantenere una remissione a lungo termine, la paziente veniva indirizzata ad assumere una terapia corticosteroidica orale a base di beclometasone dipropionato al dosaggio di 5 mg 2 volte al dì per 10 giorni, seguito da 5 mg 1 volta al dì per 20 giorni. La terapia orale con beclometasone dipropionato induceva una rapida remissione della sintomatologia clinica, con scomparsa di muco e sangue dalle feci e ritorno ad 1-2 evacuazioni di feci formate al dì. Nessun significativo effetto collaterale veniva riportato dalla paziente durante il mese di terapia orale steroidea.

A differenza delle precedenti remissioni sintomatologiche, indotte dalla terapia topica steroidea, la remissione indotta dalla terapia orale si manteneva nel tempo. Al controllo del settembre 2011, ad oltre un anno di distanza, la paziente risultava ancora asintomatica. Una rettosigmoidoscopia mostrava una mucosa del retto e del sigma pallida, non friabile, senza erosioni, compatibile con proctosigmoidite in fase di remissione.

## Discussione

La proctosigmoidite ulcerosa non rappresenta una malattia diversa dalla rettocolite ulcerosa, ma semplicemente una malattia più localizzata. I principi del trattamento della proctosigmoidite non differiscono da quelli della più estesa rettocolite, ma la limitata estensione distale permette un uso più intenso e mirato della terapia topica che, in molti casi, è in grado di indurre e mantenere nel tempo la remissione.

Il trattamento della proctosigmoidite ulcerosa si basa sulla severità clinica ed endoscopica della malattia. Classicamente si distinguono tre diversi gradi di

severità della malattia: lieve, moderata e severa. I casi con malattia severa, caratterizzata da multiple scariche diarroiche giornaliere, crampi, febbre ed abbondante sanguinamento devono essere trattati in modo analogo ai casi di simile gravità della rettocolite più estesa, con ricovero ospedaliero e terapia corticosteroidica per via sistemica. Diversamente, i casi con proctosigmoidite lieve o moderata possono essere trattati ambulatorialmente, ed in questi casi il trattamento di scelta prevede l'utilizzo iniziale della terapia topica rettale con clismi a base di 5-ASA (mesalazina). I dati in letteratura e l'esperienza clinica confermano che la mesalazina per via rettale è in grado di indurre la remissione della sintomatologia clinica e del quadro endoscopico nel 75% dei casi.

Almeno un 20-25% dei casi con proctosigmoidite ulcerosa non ottengono una remissione clinica ed endoscopica alla terapia topica con mesalazina. In questi pazienti, l'uso di corticosteroidi per via topica, mediante clismi o sospensioni rettali, può essere altamente efficace. Sebbene in letteratura non vi siano studi di comparazione diretta tra terapia topica con mesalazina e terapia topica con steroidi che dimostrino la superiorità degli steroidi, è esperienza clinica comune che diversi pazienti che non rispondono alla terapia topica con 5-ASA ottengono una remissione clinica dopo terapia topica con steroidi.

Il problema della terapia topica con steroidi è che nonostante la somministrazione topica, il 10-20% degli steroidi somministrati per via rettale viene assorbito attraverso la mucosa infiammata, potendo causare soppressione del cortisolo endogeno ed indurre effetti collaterali. Il beclometasone dipropionato, veicolato in sospensione rettale, è un corticosteroidico potente ad azione topica, in grado di esercitare la propria attività antiinfiammatoria a livello locale e non vi sono evidenze di assorbimento significativo nè di effetti collaterali di tipo sistemico.

Nel caso riportato di una paziente con proctosigmoidite ulcerosa ad attività moderata, l'uso topico di beclometasone dipropionato è stato in grado di indurre ripetutamente remissione clinica della malattia. Purtroppo, tale remissione clinica non si è mantenuta nel tempo ed a distanza di due o tre mesi si è assistito ad una riacutizzazione, caratterizzando un quadro di dipendenza dalla terapia topica steroidea.

Nei pazienti con proctosigmoidite che non rispondono al trattamento topico o non mantengono la remissione dopo trattamento topico, è consigliato dalle linee guida internazionali l'utilizzo della mesalazina per via orale a dosi sostenute. Tuttavia, nel caso descritto, con mancata risposta alla terapia topica con mesalazina, non si è ritenuto utile procedere alla terapia orale con mesalazina, data la dimostrata refrattarietà alla mesalazina stessa. La dipendenza dalla terapia topica steroidea a base di beclometasone dipropionato dimostrava al contempo sia la sensibilità della malattia alla terapia con beclometasone dipropionato, sia l'incapacità della terapia stessa di mantenere la remissione.

Nei casi refrattari o recidivanti alla terapia topica, il passo successivo è rappresentato dall'impiego di corticosteroidi per uso sistemico. Tuttavia, nei casi responsivi e recidivanti di proctosigmoidite e di colite sinistra è possibile che una delle cause della mancata remissione duratura sia rappresentata dal non ottimale raggiungimento di tutta l'estensione della mucosa interessata da parte della terapia topica, o della non sufficiente permanenza della terapia topica a contatto con la mucosa malata. Per tali motivi, si è ritenuto di dover procedere ad un ciclo terapeutico con beclometasone dipropionato orale.

Il beclometasone dipropionato in compresse è in grado di raggiungere il colon e qui esercitare la propria azione terapeutica, esercitando un'azione prevalentemente topica, dato il ridotto assorbimento. L'efficacia della terapia orale nel caso riportato è stata dimostrata dalla remissione clinica della sintomatologia, in modo simile all'effetto che si era in precedenza ottenuto con lo stesso steroide somministrato per via topica rettale. Diversamente dall'uso topico, la somministrazione orale ha permesso, nel caso descritto, di indurre una

remissione clinica ed endoscopica della malattia duratura e mantenuta per almeno un anno di follow-up.

In conclusione, il caso clinico riportato dimostra la possibilità di utilizzare, con efficacia mantenuta nel tempo, il beclometasone dipropionato orale nella proctosigmoidite ulcerosa non responsiva e recidivante alla terapia topica rettale.

## Bibliografia

1. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-76.
2. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Clinical guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: summary statement. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 972-8.
3. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
4. Regueiro M. Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 733-40.
5. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Campieri M. Review article: problematic proctitis and distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 93-6.
6. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 21-9.

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dr. Stefano Brillanti  
U.O. di Gastroenterologia,  
Policlinico S.Orsola-Malpighi,  
Via Massarenti 9, 40138 Bologna  
Tel: 051-6363265  
Fax: 051-7459530  
E-mail: stefano.brillanti@unibo.it

# Trattamento di una riaccensione moderata di rettocolite ulcerosa con beclometasone dipropionato topico in corso di terapia con Infliximab

A. Michielan, R. D'Incà

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova

## Introduzione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria causante una cronica infiammazione della mucosa colica in assenza di riscontro istologico di granulomi, coinvolgente il retto e il colon in continuità e per un'estensione variabile e con un decorso clinico caratterizzato da fasi di riacutizzazione e di remissione (1). La terapia mira a trattare le fasi di riacutizzazione ma anche a mantenere la remissione e a questo scopo si avvale di farmaci come il 5-ASA (2), gli immunomodulatori (3) e i biologici (4). Queste categorie farmacologiche possono essere impiegate a lungo termine per l'assenza degli effetti collaterali tipicamente associati alla terapia steroidea prolungata. Inoltre, per limitare tali effetti collaterali, sono state introdotte delle formulazioni di steroide caratterizzate da una bassa biodisponibilità sistemica come il beclometasone dipropionato, il quale si è dimostrato efficace nella formulazione orale o topica nel trattamento della malattia in fase di attività lieve-moderata (5-6).

## Caso clinico

Nicoletta è una paziente di 42 anni che lavora come impiegata in ufficio. È normopeso, fuma qualche sigaretta (massimo 3 al giorno) e non beve alcolici. Ha un figlio di 11 anni e presenta una familiarità di primo grado per cardiopatia ischemica. Non presenta comorbidità di rilievo.

La sua malattia intestinale è esordita nel dicembre 2000, a 32 anni, dopo un periodo di stress lavorativo. L'esordio è stato acuto con diarrea ematica (circa 3 scariche al giorno) per cui si è rivolta al medico curante che ha consigliato di eseguire una colonscopia. Nel gennaio 2001 è stata quindi posta diagnosi endoscopica e istologica di RCU pancolica e, su consiglio dello specialista gastroenterologo, è stata intrapresa terapia con Mesalazina orale (2,4 g al giorno) con buona risposta clinica dopo due settimane. Tale terapia è stata poi proseguita come mantenimento e la paziente non riferisce riacutizzazioni per circa 3 anni.

Dal 2004 al 2008 invece a causa di frequenti riacutizzazioni della malattia, la vita della paziente è stata pesantemente condizionata, costringendola ad assentarsi frequentemente dal posto di lavoro e ad aver bisogno addirittura di un ricovero nel reparto di Gastroenterologia. Inoltre, la necessità di terapia steroidea sistemica prolungata (almeno due cicli all'anno di Prednisone 50 mg *per os* a dosaggio pieno per 3-4 settimane) anche autosomministrata, ha comportato significativi effetti collaterali soprattutto sul tono dell'umore con la comparsa di disforia e disturbi del ritmo sonno-voglia che hanno ulteriormente condizionato la vita socio-lavorativa della paziente.

Nel settembre 2008 riconoscendo la steroideodipendenza secondo i criteri dell'*European Crohn's and Colitis Organisation* del 2007 (7), è stata iniziata terapia con Azatioprina (75 mg al giorno) che però è stata sospesa nel dicembre dello stesso anno per persistente rialzo asintomatico di amilasi e lipasi (amilasi 350 U/L, v.n 0-53 U/L; lipasi 300, v.n. 0-60 U/L).



Nel gennaio 2009 la malattia permaneva attiva nonostante trattamento con steroide sistemico (Prednisone come sopra riportato) per cui è stata posta indicazione a terapia con Infliximab ottenendo buona risposta clinica già dopo l'induzione (5 mg/Kg al tempo 0 e dopo 2 e 6 settimane) ed è stata conservata la remissione completa durante la terapia di mantenimento (5 mg/Kg ogni 8 settimane). Nel contempo la paziente ha proseguito la terapia di mantenimento con Mesalazina 2,4 g *per os* al giorno, poi sostituita con Mesalazina MMX 2,4 g *per os* al giorno nel luglio 2010 per la persistenza endoscopica di attività di malattia al retto-sigma.

Nel luglio 2011 dopo due settimane dall'ultima infusione di Infliximab, la paziente lamentava nuovamente circa 6 scariche giornaliere di feci liquide con ematochezia, dolore addominale ai quadranti inferiori alleviato dalla defecazione, tenesmo e urgenza. Ripetute coproculture ed esami parassitologici fecali hanno escluso una sovrapposizione infettiva. La rettoscopia ha dimostrato un'attività moderata di malattia al retto-sigma e l'esame istologico ha escluso la presenza di CMV su tessuto. È stata quindi iniziata terapia con beclometasone dipropionato sospensione rettale al dosaggio di 30 ml/3 mg/die con buona remissione clinica dopo circa una settimana. Tale terapia è stata proseguita per ulteriori 5 settimane senza modificare la terapia con farmaco biologico, che è tuttora in corso al dosaggio di 5 mg/Kg ogni 8 settimane associata a Mesalazina MMX 2,4 g al giorno.

## Conclusioni

I farmaci biologici rappresentano una valida terapia di mantenimento nei pazienti che rispondono alla dose di induzione (7). Tuttavia in questa categoria di pazienti può svilupparsi una perdita di risposta al farmaco biologico (*loss of response* o *secondary non-response*) definita come una ripresa dell'attività di malattia dopo che è stata ottenuta un'adeguata risposta all'induzione (8). La causa principale è la ridotta biodisponibilità del farmaco che nella maggioranza dei casi è di tipo immuno-mediato in quanto dovuta alla formazione di anticorpi anti-farmaco (9). Tuttavia altri meccanismi dovuti a differenze farmacocinetiche

individuali possono concorrere (10). Inoltre è fondamentale escludere che il meccanismo dell'infiammazione causante il peggioramento clinico non sia correlato alla malattia infiammatoria intestinale bensì ad una delle sue complicanze come una sovrapposizione infettiva.

La gestione della perdita di risposta al farmaco biologico prevede l'aumento del dosaggio o la riduzione dell'intervallo tra le somministrazioni (8). Nel caso in esame invece la somministrazione di beclometasone dipropionato sospensione rettale si è dimostrata efficace nell'indurre la remissione clinica senza dover modificare la posologia del biologico. La presenza di una malattia endoscopicamente attiva nel tratto distale ha guidato la scelta verso la formulazione topica.

La possibilità di proseguire la terapia con Infliximab si è rivelata importante in una paziente con malattia steroide-dipendente intollerante all'immunomodulatore e nondimeno la possibilità di mantenere lo stesso dosaggio è risultata vantaggiosa sia in termini di rischio che economici.

## Bibliografia

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.
2. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD000544.
3. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD000478.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 233: 2462-73.
5. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (12): 1471-80.
6. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 21-9.
7. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ul-

- cerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1-23.
8. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 685-98. Epub 2011 Mar 22.
9. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 211-5.
10. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3782-9 .

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Renata D'Inca  
U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera  
Università di Padova  
Via Giustiniani 2, 35128 Padova  
Tel. +390498212893  
Fax +390498760820  
E-mail: dinca@unipd.it

## Il 5-ASA nella terapia della colite ulcerosa: qualcosa di nuovo?

Gianni Imperiali

U.O. Gastroenterologia, Ospedale Valduce, Como

### Caso clinico

Uomo di 38 anni. Non dati anamnestici di rilievo. Da qualche mese episodi di ematochezia prima, di diarrea ematica poi (4-5 evacuazioni al giorno, una notturna), non febbre, non calo ponderale. Colonscopia (ed istologia) compatibili con la diagnosi di colite ulcerosa distale.

Il caso fotografa non una situazione eccezionale, ma la normalità del lavoro di tutti i giorni. Quale è la corretta terapia da impostare in questo paziente in base alla EBM e ai dati recenti della letteratura? Per rispondere al quesito abbiamo rivisto le più recenti metanalisi sull'argomento.

### Induzione della remissione della colite ulcerosa distale lieve-moderata: terapia topica, orale o combinata?

La relativa efficacia di differenti vie di somministrazione del 5-ASA nell'induzione della remissione della colite ulcerosa distale lieve-moderata non è stata mai esaustivamente valutata. Una recentissima metanalisi (1) ha ritenuto eleggibili quattro *trials* randomizzati e controllati (RCT) per un totale di 322 pazienti nei quali venivano confrontate terapia orale, terapia topica e terapia combinata. La terapia combinata non induceva la remissione nel 37.3% dei pazienti paragonati al 55.1% dei pazienti che assumevano la sola terapia *per os*. Il numero di casi da trattare con la terapia combinata per ottenere una remissione (NNT)

è di 5. La qualità dei trials non è ottimale, ma i risultati raggiungono la significatività statistica.

Gli effetti collaterali non sono significativamente differenti nei vari gruppi.

In conclusione anche se ci sono evidenze che i pazienti potrebbero preferire la terapia orale a quella topica (2) **la terapia combinata** con 5-ASA orale e topico appare superiore alla monoterapia nell'induzione della remissione della colite ulcerosa attiva di grado lieve o moderato.

### IL 5-ASA è efficace nel mantenere la remissione clinica dei pazienti con colite ulcerosa?

La letteratura sul 5-ASA è importante e ormai di lunga data. Una recente metanalisi (3) l'ha interamente rivista e ha considerato eleggibili undici RCT che paragonano l'efficacia del 5-ASA a quella del placebo nel mantenimento della remissione clinica in pazienti con colite ulcerosa quiescente. I pazienti coinvolti sono stati 1502. Nei gruppi trattati con 5-ASA una recidiva clinica si è verificata nel 40% dei casi, contro il 62% dei casi del gruppo trattato col placebo; la differenza è statisticamente significativa. I casi da trattare per prevenire una recidiva (NNT) sono quattro.

Nessuna differenza statistica è invece da mettere in relazione al tipo di 5-ASA utilizzato e gli effetti collaterali non sono significativamente differenti nei due gruppi.

La conclusione è in questo caso univoca: il **5-ASA** è più efficace del placebo nel mantenere la remissione

clinica nei pazienti con colite ulcerosa quiescente di grado lieve-moderato.

### Quale è il dosaggio ottimale di 5-ASA necessario per mantenere la remissione clinica?

Anche questa risposta ci è suggerita dalla stessa metanalisi (3). In questo caso sono stati dichiarati eleggibili sette RCT che confrontano tra di loro dosaggi di 5-ASA inferiori a 2 g/die e dosaggi superiori ai 2 g/die. I pazienti coinvolti sono 1028. Il dato globale indica che il 34,7% dei pazienti trattati con alte dosi 5-ASA recidiva rispetto al 42,8% di quelli trattati con dosi più basse e il dato ha significatività statistica. Il NNT è 10 (dieci pazienti da trattare perché uno ne abbia beneficio).

Non c'è differenza di effetti collaterali nelle due popolazioni, né differenze sono da ascrivere al tipo di 5-ASA utilizzato.

Anche in questo caso una conclusione univoca è confortata dalla revisione dei dati della letteratura: un dosaggio di 5-ASA maggiore di 2 g/die è superiore a un dosaggio inferiore a 2 g/die nel mantenere la remissione clinica nei pazienti con colite ulcerosa quiescente.

### Quante somministrazioni giornaliere sono necessarie?

Uno dei problemi di una prolungata terapia di mantenimento è quello della compliance del paziente che in alcuni lavori risulta inferiore al 40% (5). Una singola somministrazione giornaliera potrebbe migliorarla, ma i dati della letteratura sulla efficacia clinica non sono stati finora univoci. Una recente metanalisi (5) ha considerato eleggibili sette RCT (per un totale di 2745 pazienti) che hanno preso in considerazione il numero di recidive cliniche in base al numero di assunzioni giornaliere di 5-ASA; il follow up minimo doveva essere di sei mesi.

I risultati globalmente considerati dimostrano che il 31,4% dei pazienti che assumono il 5-ASA in unica somministrazione vanno incontro a recidiva clinica rispetto al 33% di quelli lo assumono in due o tre som-

ministrazioni: la differenza non è statisticamente significativa (anche se la qualità dei *trials* analizzati non è ottimale).

I dati sembrano comunque consentire di dire che i pazienti che mantengono una remissione con una terapia che preveda due somministrazioni/die di 5-ASA possono assumere la medesima quantità di farmaco in una unica somministrazione senza che questo incida negativamente sul rischio di recidiva. Il vantaggio potrebbe essere legato alla maggior aderenza terapeutica dei pazienti in terapia monosomministrata con una potenziale riduzione dei costi anche questa legata al minor numero di recidive.

### Terapia orale o terapia topica nel mantenimento della remissione?

La terapia orale è generalmente utilizzata come mantenimento della remissione della colite ulcerosa. Tuttavia le attuali linee guida della *European Crohn's and Colitis Organization* (6) pur non raccomandando fortemente la terapia combinata suggeriscono che questo approccio possa essere più efficace rispetto alla sola terapia *per os*; le linee guida dell'*American College of Gastroenterology* (7) raccomandano supposte e clisteri di 5-ASA per il mantenimento della remissione rispettivamente delle proctiti e delle coliti distali. Le linee guida della *British Society of Gastroenterology* (8) raccomandano in questo set di pazienti il mantenimento *per os* per una questione di miglior compliance. Una recente metanalisi (1) (3 RCT eleggibili per un totale di 129 pazienti) suggerisce che l'efficacia del 5-ASA topico (37,5% di recidive in questo sottogruppo di pazienti) sia superiore a quella del 5-ASA orale (61,5% di recidive) nel mantenere la remissione della colite ulcerosa, anche se la scarsa numerosità dei *trials* e dei pazienti eleggibili non consente una risposta definitiva.

In conclusione la maggior efficacia suggerita dovrebbe ottenere conferma in ulteriori RCT, vista anche la verosimile riduzione della compliance a lungo termine. Inoltre in tutti i trial esaminati la terapia topica veniva somministrata ad intermittenza e non esistono dati su un suo utilizzo continuativo.

## Conclusioni

Il nostro paziente dovrebbe essere trattato con 5-ASA *per os* e topico per indurre la remissione; per prevenire la recidiva dovrebbe essere instaurata una terapia con 5-ASA *per os* ad un dosaggio di almeno 2/die, verosimilmente in unica somministrazione. Tenendo conto anche della *compliance* del paziente la terapia di mantenimento potrebbe essere somministrata per via topica anziché *per os* nelle proctiti e nelle forme distali.

## Bibliografia

1. Ford AC, Khan KJ, Moayyedi P. Efficacy of oral vs topical or combined oral and topical 5-ASA in ulcerative colitis: systematic review and metanalysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-76.
2. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 999-1000.
3. Ford AC, Achkar JP, Kahn KJ, et al. Efficacy of 5-ASA in ulcerative colitis: systematic review and metanalysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601-6.
4. Kane SV, Cohen RD, Akens JE, et al. Prevalence of non adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 96: 2929-33.
5. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Once-daily dosing vs conventional dosing scheduled of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and metanalysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2070-7.
6. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence - based consensus on the management of ulcerative colitis. *J Crohn Colitis* 2008; 2: 224-62.
7. Kornbluth A, Sachar DB. The practice parameters committee of the ACG. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
8. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of IBD in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607

Indirizzo per la corrispondenza:  
Gianni Imperiali  
U.O. Gastroenterologia  
Ospedale Valduce  
Como  
E-mail: g.imperiali@libero.it

## Un caso di rettocolite ulcerosa steroidodipendente

G. Chianese, M. Ferrante, S. Garatti, R. Putignano, M. Feliziani, L. Ferraris

Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, A.O. "S. Antonio Abate" Gallarate

### Introduzione

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale che può estendersi in senso retrogrado dal retto fino a coinvolgere l'intero colon.

Il trattamento medico adeguato di pazienti con colite ulcerosa è determinato in gran parte dalla gravità dei sintomi, la valutazione della gravità di attività della malattia comprende inoltre indagini di laboratorio e la valutazione endoscopica del grado di infiammazione della mucosa.

Quando ci troviamo di fronte ad un paziente con malattia attiva il primo obiettivo terapeutico è quello di controllare i sintomi e di indurre la remissione; il secondo obiettivo è quello di mantenere la remissione a lungo termine. I farmaci che hanno dimostrato efficacia per l'induzione della remissione nella colite ulcerosa sono la mesalazina per le forme lievi moderate, i glucocorticoidi per le forme moderate severe, e più recentemente l'infliximab, anticorpo monoclonale contro il TNF. Gli immunosoppressori come azatioprina e 6 mercaptopurina sono utilizzati principalmente come terapia di mantenimento della remissione.

La risposta è comunemente definita come il miglioramento sia endoscopico sia clinico, nella pratica clinica viene valutata in base al miglioramento dei sintomi rispetto alla precedente valutazione; sono stati proposti diversi scores di valutazione dell'attività.

Viene definito steroido-dipendente un paziente che non riesce a sospendere la terapia con steroidi entro 3 mesi dall'inizio senza incorrere in una recidiva clinica oppure un paziente che ha una ripresa dei sin-

tomi classificabile come riacutizzazione entro i 3 mesi dal termine della terapia con steroidi.

Circa un quinto dei pazienti affetti da colite ulcerosa trattati con steroidi diventa steroido-dipendente e necessita quindi di una terapia con tiopurine ed eventualmente di un intervento chirurgico.

L'infliximab si è dimostrato essere una terapia efficace per l'induzione e mantenimento della remissione in questi pazienti, in quelli che non rispondono alla terapia steroidea e nelle forme moderato-severe refrattarie alle tiopurine.

La terapia con biologici ed immunosoppressori conferisce un maggiore rischio di infezioni da temere soprattutto nel paziente anziano. Il rischio cumulativo di neoplasie maligne non sembra aumentato nei pazienti sottoposti a trattamento con anti-TNF $\alpha$ . Tale evidenza emerge dai risultati di trials clinici, meta-analisi, studi retrospettivi, case report e studi di sorveglianza post-marketing che riguardano in particolare pazienti affetti da malattia di Crohn trattati con infliximab dal 1995; il trattamento con farmaci biologici è infine controindicato nell'insufficienza cardiaca in classe NYHA III e IV mentre le classi I e II richiedono monitoraggio e sospensione in caso di peggioramento della frazione di eiezione o comparsa di nuovi sintomi. (1)

### Caso clinico

Descriviamo il caso di una donna di 79 anni, ipertesa, in terapia con PPI per malattia da reflusso ga-

stroesofageo e trattata con terapia ablativa per tachiaritmia. Dal 1996 la signora era affetta da proctosigmoidite ulcerosa che aveva mostrato un andamento poco aggressivo fino al novembre del 2009 momento nel quale all'abituale terapia con mesalazina 2,4 gr/die si era dovuto associare un ciclo di prednisone *per os* per recidiva di malattia.

Dopo una buona risposta clinica si era proceduto alla riduzione posologica dello steroide fino alla completa sospensione dello stesso seguita da un periodo di benessere di circa due mesi con successiva nuova recidiva durante la quale alla terapia steroidea era affiancata l'azatioprina 100 mg/die essendosi evidenziato un quadro di steroide-dipendenza.

Durante la terapia la paziente accusava effetti indesiderati della terapia steroidea, in particolare iperglicemia ed una importante insonnia che, procurando alla paziente un significativo deterioramento della qualità della vita, determinava una accelerazione del periodo di tapering dello steroide che fortunatamente non si traduceva in una perdita di risposta alla terapia.

La paziente dopo 1 mese di terapia immunosoppressiva non lamentava sintomi intestinali, erano comparse delle modeste epigastralgie senza alterazioni dell'amilasemia e della lipasemia, i controlli ematochimici mostravano solo una lieve anemia (Hb 11,9 gr/dl), non assumeva più steroide ma solo azatioprina al dosaggio di 1,5 mg/kg/die.

Al controllo clinico eseguito il mese successivo, la paziente riferiva modesta dispnea da sforzo, persistevano le epigastralgie e gli esami evidenziavano un ulteriore calo dell'Hb a 10 gr/dl, l'alvo si manteneva regolato a due scariche al giorno di feci formate senza sangue; venivano prescritti accertamenti cardiologici che la paziente svolgeva con esito negativo ma in breve volgere di tempo si evidenziava ulteriore calo dell'Hb a 9.1 gr/dl con segni di pancitopenia. Si decideva pertanto di ridurre il dosaggio dell'azatioprina a 50 mg/die (0,75 mg/kg/die). Dopo poche settimane dalla riduzione dell'azatioprina si assisteva ad una ripresa di attività della malattia con ematochezia ed incremento del numero delle scariche; la paziente doveva essere ricoverata in ospedale per il peggioramento dell'anemia e della dispnea che richiedevano trattamento trasfusionale.

La situazione clinica che si presentava era quella di una malattia steroide-dipendente in una paziente anziana che aveva presentato effetti indesiderati severi sia da steroidi sia da azatioprina.

Durante il ricovero si eseguiva una colonscopia sinistra anche per escludere patologie infettive sovrapposte, con evidenza di malattia in fase di attività moderata-severa con iperemia diffusa, edema della mucosa, perdita della normale austratura, scomparsa del disegno vascolare ed ulcerazioni superficiali di ampie dimensioni (Fig. 1). La paziente era pertanto sottoposta ad un breve ciclo di terapia con prednisone 40 mg e.v. che portava la malattia in fase di remissione ma ripresentava immediatamente un importante scompenso glicemico ed insonnia con deterioramento rilevante della qualità della vita della paziente. Si decideva pertanto di provare a sostituire il prednisone con beclometasone dipropionato (BDP) 20 mg/die *per os* e 1 somministrazione topica per limitare gli effetti indesiderati.

Le alternative terapeutiche per il mantenimento della remissione ottenuta con lo steroide sono state valutate in relazione all'età della paziente ed alla situazione cardiologica che hanno fatto accantonare, almeno in prima ipotesi sia la possibilità di una terapia con infliximab che quella dell'intervento chirurgico di colectomia; la paziente preferiva evitare un tentativo di terapia con 6 mercaptopurina. È stata pertanto propo-

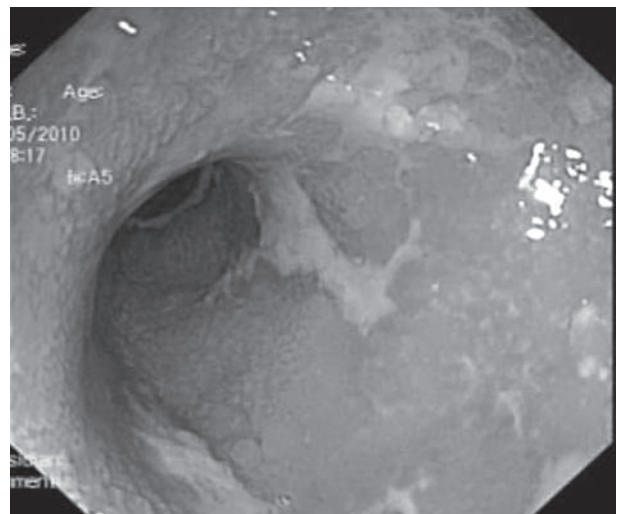


Figura 1.

sta l'esecuzione di un ciclo di granulocito aferesi selettiva che la paziente ha accolto favorevolmente soprattutto per le garanzie di sicurezza della metodica.

La terapia con BDP consentiva un discreto controllo della malattia con ridotto numero di scariche e solo saltuaria ematochezia, era progressivamente scalfata a 10 mg senza modifiche significative, veniva sospesa la terapia topica per incontinenza; prima dell'inizio dell'aferesi veniva ripetuta una rettoscopia che evidenziava ancora attività di malattia seppure di grado ridotto rispetto alla precedente. La paziente veniva quindi sottoposta a 1 seduta settimanale di aferesi per 5 settimane durante le quali la terapia con BDP veniva mantenuta e quindi sospesa al termine delle sedute aferetiche, lasciando la paziente in terapia con mesalazina 2,4 gr/die con mantenimento della remissione clinica. Il controllo endoscopico eseguito dopo 4 settimane dal termine delle sedute aferetiche documentava la riepitelizzazione delle lesioni ulcerative (Fig. 2).

La paziente dopo 1 anno dal termine dell'aferesi è ancora in remissione clinica in terapia con mesalazina.

## Discussione

Il caso clinico proposto illustra una situazione, peraltro non infrequente nella pratica clinica, di ge-

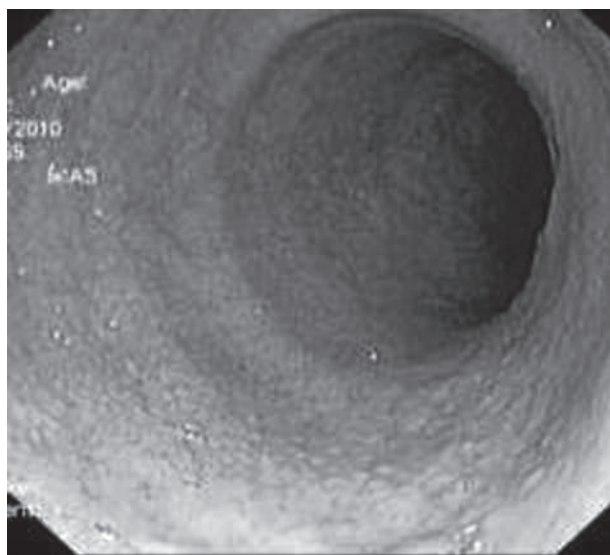


Figura 2.

stione di una paziente che per motivi diversi risulta non responsiva o intollerante alle terapie convenzionali della RCU. Casi come quello descritto pongono il clinico a confronto con realtà non sempre contemplate nelle linee guida e supportate dalla EBM; in queste situazioni il possibile ricorso a terapie che, pur essendo supportate da una evidenza scientifica di grado inferiore, offrano un profilo di sicurezza molto elevato come il BDP e la granulocito aferesi, rappresenta spesso una soluzione valida e gradita al paziente.

Il beclometasone dipropionato è uno steroide orale di relativamente nuova concezione, caratterizzato da un'efficacia dimostrata da studi clinici nella RCU lieve-moderata a fronte di una bassa biodisponibilità sistemica e di un migliore profilo di tollerabilità rispetto agli steroidi convenzionali. La posologia consigliata è quella di 10 mg /die (2, 3.)

Nel nostro caso clinico è stato necessario utilizzare un dosaggio elevato di BDP (20 mg) per mantenere la remissione clinica indotta con il prednisone ad alto dosaggio che era però causa di effetti indesiderati che compromettevano la qualità della vita della nostra anziana paziente.

Anche utilizzato ad una posologia più elevata della norma, il BDP si è dimostrato efficace nel mantenere la paziente in remissione clinica dapprima in monoterapia e poi in associazione con l'aferesi leucocitaria, senza presentare effetti indesiderati.

L'aferesi granulocitaria agisce tramite un processo di rimozione e purificazione dei leucociti attivati che riduce la produzione di mediatori infiammatori (4).

Nel 2010 la metanalisi di Habermalzl condotta su 7 studi clinici randomizzati controllati ha mostrato l'efficacia dell'aferesi nella Colite Ulcerosa nel confronto con la terapia medica convenzionale e con un profilo di sicurezza migliore rispetto agli steroidi (5).

A differenza del Giappone, dove rappresenta una terapia assai diffusa, in Europa la definizione delle indicazioni di questa procedura nelle IBD si è venuta a precisare solo negli ultimi anni, confermandone un importante ruolo in pazienti con malattia steroidodipendente o steroidoresistente che abbiano manifestato intolleranza alle più consolidate terapie immunosoppressive o biologiche; inoltre gli effetti indesiderati sono di entità molto lieve e si manifestano in meno dell'1% dei pazienti. Ad 1 anno dalla terapia afere-



tica il 40% dei pazienti conserva uno stato di remissione clinica come nel caso della nostra paziente (6).

I pazienti anziani affetti da IBD rappresentano una categoria che per caratteristiche intrinseche all'età stessa, presenta spesso controindicazioni ai trattamenti standard ponendo il clinico nella difficoltà di scegliere tra il controllo della malattia ed il rischio di effetti indesiderati. L'intervento ed i farmaci biologici rappresentano spesso un'“ultima spiaggia” prima della quale sono provate tutte le alternative possibili. Il BDP e l'afèresi granulocitaria sono terapie che offrono innanzitutto un elevato profilo di sicurezza, le loro caratteristiche non le rendono adatte al trattamento delle forme severe ma possono rappresentare scelte molto utili nei pazienti steroide-dipendenti. Diviene pertanto molto importante un'adeguata scelta dei pazienti cui proporre queste terapie sia nella pratica clinica sia negli studi al fine di poterne adeguatamente valutare l'effettiva utilità.

## Bibliografia

1. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group of Inflammatory bowel disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 1-20.
2. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al, RECLICU Study Group of GETECCU. Usefulness of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis in clinical practice: the RECLICU Study. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (6): 629-36.
3. Papi C, Aratari A, Moretti A, et al. Oral beclomethasone dipropionate as an alternative to systemic steroids in mild to moderate ulcerative colitis not responding to aminosalicylates. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (7): 2002-7. Epub 2009 Sep 5.
4. Passalacqua S, Ferraro PM, Bresci G, et al. The Italian Registry of Therapeutic Apheresis: granulocyte-monocyte apheresis in the treatment of inflammatory bowel disease. A multicentric study. *J Clin Apher* 2011; 26 (6): 332-7. doi: 10.1002/jca.20315. Epub 2011 Nov 9
5. Habermalz B, Sauerland S. Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (5): 1421-8. Epub 2009 Jun 11
6. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Granulocytapheresis versus methylprednisolone in patients with acute ulcerative colitis: 12-month follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (11): 1678-82. Epub 2008 Sep 24.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Luca Ferraris

Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

A.O. "S. Antonio Abate" Gallarate

Via Pastori 4 - 21013 Gallarate (VA)

Tel. e fax 0331751437

## Terapia topica con 5ASA e Beclometasone Dipropionato in un caso di RCU moderata

*Antonio M. Cardone<sup>1</sup>, Francesco C. Cardone<sup>1</sup>, Antonio Stiriti<sup>1</sup>, Ludovico Abenavoli<sup>1</sup>, Salvatore Cardile<sup>1</sup>, Francesco Deleo<sup>1</sup>, Francesco Nasso<sup>2</sup>*

1 U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva P.O. Polistena RC; 2 S.C. Medicina Interna P.O. Polistena RC

### Introduzione

Le forme lievi e moderate di rettocolite ulcerosa in genere non richiedono ricovero ospedaliero e possono essere gestite ambulatoriamente. È comunque sempre importante intraprendere sin dall'inizio una terapia adeguata, in termini di scelta del farmaco, di dosaggio e di durata, in modo da migliorare quanto prima la qualità di vita dei pazienti, indurre velocemente la remissione e mantenere una quiescenza prolungata. Assume sempre più consistenza l'evidenza clinica e scientifica che tali trattamenti devono essere particolarmente incentrati sulla storia clinica del paziente, talora modulati da caso a caso, evitando il ricorso a rigidi schemi terapeutici standard e precostituiti.

### Caso clinico

M.P., uomo di anni 39, lamentava da oltre un mese la comparsa di 5-6 scariche al dì, anche notturne, di feci mucosanguinolente con tenesmo rettale e dolori addominali. Non era presente febbre, gli esami ematochimici evidenziavano una lieve anemia ipocromica sideropenica ed un modesto incremento della PCR. Nel maggio 2011 si è quindi sottoposto, presso la nostra U.O., a rettocolonscopia che evidenziava, a livello del colon discendente, del sigma e del retto, una mucosa colica di aspetto edematoso, intensamente iperemica e segnata dalla presenza di multiple erosioni a fondo ricoperto da fibrina (Fig. 1). La restante mucosa del colon trasverso, ascendente e cieco appariva normale. L'esame istologico delle biopsie effettuate evidenziava

all'esame microscopico: "Frustoli di mucosa colica focalmente erosa, con discrinia e focale iperplasia ghiandolare rigenerativa, microascessi criptici, flogosi essudativa e produttiva della lamina propria", diagnosi: "Rettocolite ulcerosa idiopatica attiva di grado moderato". In considerazione del quadro endoscopico e della storia clinica, il paziente iniziava quindi una terapia topica costituita dalla somministrazione di un clisma, alla sera prima di coricarsi, contenente beclometasone dipropionato sospensione rettale (3 mg) associato a mesalazina granulato per sospensione rettale (3 gr). È stata anche prescritta terapia a base di 5ASA (mesalazina) *per os*, al dosaggio di 800 mg per 3 volte al dì.

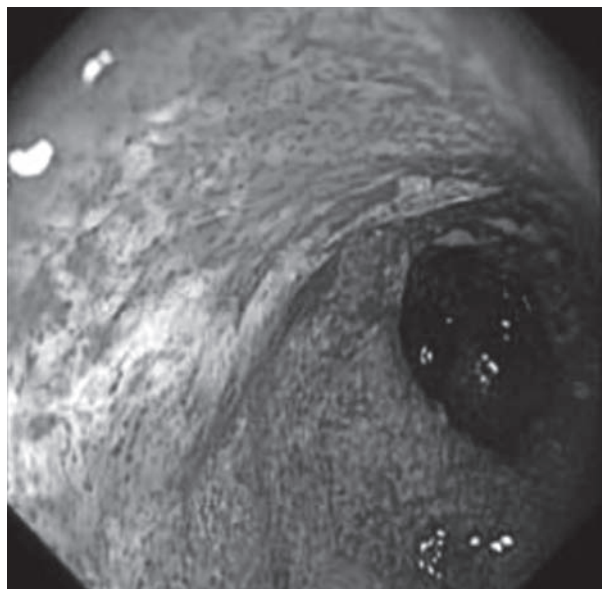


Figura 1.

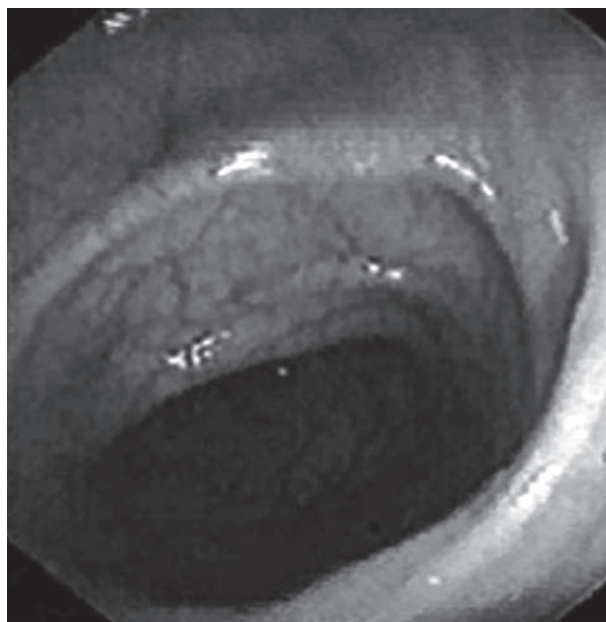


Figura 2.

La terapia veniva proseguita per N° 18 settimane. Sin dai primi giorni del trattamento il paziente cominciava a riferire un miglioramento clinico, con progressiva diminuzione delle scariche mucosanguinolente e del tenesmo rettale. Dopo un mese gli esami ematochimici erano ritornati nella norma. Alla colonscopia eseguita a 5 mesi di distanza, l'esame evidenziava una completa remissione del quadro endoscopico descritto in precedenza nel colon discendente, sigma e retto (Fig. 2) e l'esame istologico delle biopsie di controllo confermava la fase di completa remissione della malattia infiammatoria intestinale. A questi dati endoscopici corrispondeva una completa remissione clinica del paziente che riferiva alvo regolare. A tutt'oggi il paziente sta bene; pratica terapia di mantenimento topica, come sopra descritta, 3 volte la settimana.

## Discussione

La rettocolite ulcerosa (RCU) è un'affezione cronica ad eziologia ancora non chiarita, con andamento recidivo-remittente, caratterizzata da uno stato infiammatorio della mucosa colica, che colpisce il retto, ma che può coinvolgere anche i restanti tratti colici. Il quadro clinico è eterogeneo ma i sintomi intestinali

più frequenti sono la diarrea mucosanguinolenta, i dolori addominali, il tenesmo rettale. Possono accompagnarsi manifestazioni sistemiche come febbre, anemia ed astenia, calo ponderale e talora manifestazioni dermatologiche, articolari ed oftalmiche. La classificazione clinica della malattia comprende la forma "lieve" (nel 60% dei casi), la forma "moderata" (nel 25% dei casi) e la forma "severa" (nel 15% dei casi). I Criteri di Truelove e Witts, che tengono in considerazione il n° di evacuazioni giornaliere, la temperatura ascellare, la frequenza cardiaca e i valori di emoglobina e di VES, rappresentano l'indice più noto ed utilizzato per valutare l'attività clinica della malattia. Il caso clinico descritto focalizza l'attenzione sul trattamento delle forme lievi-moderate della RCU. I farmaci di prima scelta per la terapia di queste forme cliniche, sono rappresentati dagli aminosalicilati, per la loro scarsa azione a livello sistemico, gli scarsi effetti collaterali e soprattutto la documentata efficacia. Il principio attivo responsabile dell'attività antinfiammatoria è l'acido 5-aminosalicilico (mesalazina), che agisce direttamente a livello della mucosa colica e può essere assunto per via orale o somministrato per via rettale. In generale, si assume che quando l'estensione della malattia supera la flessura splenica, è necessario utilizzare anche la terapia orale oltre quella rettale. Il 5ASA sembra avere anche un ruolo importante di chemioprevenzione per il cancro del colon insorto su RCU. Nei pazienti refrattari al trattamento con mesalazina e nel caso delle riacutizzazioni è frequente ricorrere all'utilizzo di corticosteroidi per il loro potente effetto antinfiammatorio. I cortisonici tradizionali, metilprednisolone e prednisone, hanno un pesante carico di effetti collaterali sistemici: insonnia, grave depressione, vertigini, cefalea, eruzioni acneiformi al volto, notevole accentuazione della peluria. Per ovviare a questi effetti collaterali si dispone oggi di corticosteroidi a bassa disponibilità, caratterizzati da uno scarso assorbimento sistemico e da elevata metabolizzazione al primo passaggio epatico. Tra questi il Beclometasone Dipropionato, che è un corticosteroide 500 volte più potente dell'idrocortisone, è dotato di alta affinità recettoriale che riduce appunto il suo assorbimento intestinale, con assenza di inibizione dell'asse ipofiso-cortico-surrenalico. È oggi lo steroide più sicuro e tollerabile. Ovviamente i dosaggi e le modalità di somministra-

zione del beclometasone e del 5ASA vengono adattati alla particolare condizione clinica del paziente. Nel caso clinico descritto, per prevenire l'estensione della malattia nei tratti colici di destra, si è voluto comunque procedere anche ad una somministrazione *per os* del 5ASA. Il buon risultato clinico ed endoscopico ottenuto in tale caso ribadisce ancora una volta il concetto della necessità di una terapia mirata e personalizzata alla singola storia clinica del paziente, ed inoltre ci dà conferma dell'ottima efficacia, tollerabilità e maneggevolezza dei farmaci utilizzati.

### Bibliografia

1. M.I.C.I.- Manuale di Aggiornamento - a cura di S. Gullini e D. Cantarini - T.L.A. Editrice, 2004.
2. Fasci Spurio F, Aratari A, Margagnoni G, Doddato MT, Chiesara F, Papi C. Oral beclomethasone dipropionate: a critical review of its use in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7 (2): 131-6.
3. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Nos P, et al. Usefulness of oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis in clinical practice: the RECLICU Study. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (6): 629-36.
4. Biancone L, Gionchetti P, Blanco Gdel V, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (4): 329-37.

---

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Francesco Cardone

U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

P.O. Polistena (RC)

E-mail: cardone.f@alice.it

