

La terapia medica delle fistole nel Morbo di Crohn

L'incidenza delle fistole nei pazienti affetti da Morbo di Crohn varia dal 20% al 40% dei casi. La severità dei sintomi correlati dipende dalla sede, dalle dimensioni, dalla numerosità e complessità dei processi fistolosi. Recentemente il trattamento chirurgico classico è diventato più conservativo ed è stato affiancato dalla terapia medica, da sola o in associazione alla chirurgia, in un approccio combinato al problema. Vari farmaci usati in monoterapia o in associazione fra loro hanno dimostrato una efficacia promettente ma non sempre completa. La terapia convenzionale si avvale di antibiotici (metronidazolo, ciprofloxacina) e immunosoppressori (6-MP/AZA, ciclosporina-A, tacrolimus, metotrexato, micofenolato mofetil). Recentemente farmaci modulatori della risposta biologica, come gli anticorpi monoclonali anti-TNF- α (infliximab, CDP571) ed altri di cui esistono studi in corso, stanno dimostrando di essere efficaci. Questa rassegna prende in considerazione la letteratura scientifica riguardante il trattamento medico del Morbo di Crohn fistolizzante.

The medical therapy of fistulizing Crohn's disease

Summary

The frequency of fistulas in Crohn's disease varies from 20% to 40% of patients. The severity of symptoms depends on the location, dimension, number and complexity of fistulous tracts. Recently the classic surgical approach became more conservative and has been flanked by medical therapy, alone or in association to surgery, in a combined approach to the problem. Different drugs, employed both in monotherapy and in association, show a promising but sometimes not complete efficacy. Conventional treatment comprises antibiotics (metronidazole, ciprofloxacin) and immunosuppressant agents (6-MP/AZA, cyclosporine-A, tacrolimus, methotrexate, mycophenolate mofetil). Recently the biologic response modifiers, as monoclonal antibodies anti-TNF- α (infliximab, CDP-571) and others currently under consideration, are showing to be efficacious. This review outlines the scientific literature on medical treatment of fistulating Crohn's disease.

Semeraro S, Guidi L, Roberto I, et al. The medical therapy of fistulizing Crohn's disease. *Trends Med* 2004; 4(2):89-99.

© 2004 Pharma Project Group srl

Stefano Semeraro, Luisa Guidi, Italia Roberto, Italo De Vitis, Alfredo Papa, Riccardo Urgesi, Antonino Grillo, Giovanni Battista Gasbarrini, Giuseppe Fedeli

Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Università Cattolica del "Sacro Cuore"
Roma

Key words:
Crohn's disease
fistula
infliximab
immunosuppressive agent
anti-TNF- α

 **Giuseppe Fedeli**

Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Università Cattolica del "Sacro Cuore"
Largo A. Gemelli, 8
00168 Roma

Il Morbo di Crohn può presentarsi fondamentalmente in tre varianti cliniche: non stenotante-non penetrante (B1), stenotante (B2), penetrante (B3) secondo la classificazione di Vienna indicata nella tabella 1¹. Il 20-40% dei pazienti affetti da Morbo di Crohn sperimenta nella sua vita la formazione di fistole associate con la forma

penetrante. Queste possono colpire numerosi organi addomino-pelvici (vescica, intestino, vagina, ureteri, uretra) o aprirsi all'esterno sulla superficie cutanea (fistole esterne). La gravità della sintomatologia dipende dalle dimensioni, dalla numerosità e dalla sede dei processi fistolosi variando da uno stato di asintomaticità a variabili distur-

Tabella 1. Comportamento clinico del Morbo di Crohn e stadiazione.

| Reperto | Stadiazione |
|-------------------------------|-------------|
| Non stenotante-non penetrante | B1 |
| Stenotante | B2 |
| Penetrante | B3 |

Tabella 2. Sintomatologia delle fistole.

| Sede/tipo | Sintomatologia tipica |
|---------------------|--|
| Ileo-cecali | Per lo più asintomatiche |
| Enteroenteriche | Ampia variazione dei sintomi dipendenti dal tratto di intestino bypassato, dalla asintomaticità alla diarrea, sindrome da malassorbimento, dolore addominale |
| Ileo-sigmoidea | Diarrea, malassorbimento, dolore addominale |
| Gastrocolica | Dolore, calo ponderale, vomito fecaloide (poco frequente) |
| Enterovesicale | Ricorrenti infezioni urinarie (32%), pneumaturia (68%), fecaluria (28%), disuria (64%), dolore perineale, dispareunia |
| Enterovaginali | Passaggio in vagina di gas, feci, dispareunia, dolore perineale |
| Cutanee e perianali | Dolore locale, drenaggio, possibili complicanze ascessuali |

bi intestinali (dolori, diarrea, vomito fecaloide in possibile associazione con segni generali quali dimagrimento e anemia), disturbi genito-urinari (fecaluria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, dispareunia, dolore perineale, pneumaturia) e cutanei (dolore locale, drenaggio cutaneo, possibili complicanze ascessuali) (tabella 2).

L'opportunità e il tipo di trattamento dipendono da variabili quali: sede, severità dei sintomi, numero dei tratti fistolosi, presenza di malattia anale, comorbidità, timing della fistola, stato nutrizionale del paziente. Da qualche anno la terapia chirurgica tradizionale ha sviluppato un approccio più conservativo e da ormai due decenni si è affiancata, da sola o in associazione, la terapia medica. Quest'ultima ha sperimentato una serie di farmaci usati singolarmente o in associazione che hanno dimostrato in alcuni casi una promettente, ma spesso non completa, attività (influximab, 6-MP/AZA, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, CDP-571, micofenolato mofetile, antibiotici).

Per molti di questi farmaci l'uso routinario è in parte limitato

dall'assenza di una letteratura scientifica realmente significativa sulla efficacia, nonché dalla frequente necessità di trattamenti prolungati gravati da effetti collaterali frequenti e oneri economici significativi. I soli studi randomizzati in doppio cieco finora condotti consistono in uno studio di Present e collaboratori del 1980 sull'effetto della 6-mercaptopurina², un lavoro con influximab sempre di Present e collaboratori del 1999³ e uno condotto nell'ambito del progetto ACCENT II⁴. Altri due studi controllati sull'uso del CDP-571 sono stati condotti nel 2000 da Feagan⁵ e Sandborn⁶.

I promettenti risultati ottenuti con l'associazione di influximab più immunosoppressori convenzionali a lungo termine in uno studio non controllato di Ochsenkuhn del 2002 incoraggiano i ricercatori a ulteriori studi randomizzati in doppio cieco e di lunga durata per una ulteriore validazione dei risultati finora ottenuti⁷.

Un recente lavoro condotto da Rigueiro e collaboratori ha mostrato come l'associazione di influximab con il posizionamento di setoni nelle fistole peria-

nali garantisce una maggiore risposta rispetto alla terapia con solo influximab⁸.

Incidenza

La formazione di fistole è tra le complicanze della malattia (stenosi, ascessi, cancro, perforazione) una delle più frequenti. Il 20-40% dei pazienti sperimenta nella sua vita l'insorgenza di fistole che, nella metà dei casi, si manifestano prima della diagnosi di Morbo di Crohn.

Il rischio cumulativo di sviluppare fistole aumenta con la durata della malattia: 21% a 1 anno dalla diagnosi, 26% a 5 anni, 33% a 10 anni, 50% a 20 anni. Tali dati rendono ragione del processo infiammatorio cronico transmurale tipico del Morbo di Crohn. L'83% delle fistole nonostante i progressi fatti negli ultimi anni dalla terapia medica necessita di terapia chirurgica. La ricorrenza di attività delle fistole dopo terapia medica o chirurgica è a 1 anno del 48%, a 2 anni del 59% con un tempo medio di riattivazione di 3,8 mesi. La localizzazione più frequente è la perianale (54%), seguono le enteroenteriche (24%), le rettovaginali e anova-

ginali (9%) e le fistole in altre sedi (13%)⁹.

Sintomatologia

La sintomatologia legata alla presenza di fistole correla con il grado di attività, la numerosità, la localizzazione e la presenza o assenza di malattia perianale. In particolare le fistole ileo-cecali sono per lo più asintomatiche, le enteroenteriche presentano un'ampia variazione dei sintomi dipendenti dal tratto di intestino oltrepassato, andando dalla asintomaticità alla diarrea, alla sindrome da malassorbimento, al dolore addominale e raramente al vomito fecaloide (fistola gastrocolica).

Le fistole enterovesicali si presentano con ricorrenti infezioni urinarie (32%), pneumaturia (68%), fecaluria (28%), disuria (64%)¹⁰. Le fistole enterovaginali causano passaggio in vagina di gas e feci, dispareunia e dolore perineale. Le fistole cutanee e perianali sono associate a dolore locale, drenaggio, possibili complicanze ascessuali (tabella 2).

Diagnosi

La diagnosi delle fistole oltre alla ispezione (visione, esplorazione rettale) si serve di mezzi radiologici ed endoscopici, ognuno dei quali presenta maggiore sensibilità per specifiche sedi anatomiche. Nella pratica clinica è buona norma in genere mettere in atto, al fine di una maggiore accuratezza, più misure diagnostiche. Per alcune localizzazioni (fistole interne specie se asintomatiche), la diagnosi è difficile e spesso risulta incidentale durante la chirurgia. Tra i vari mezzi diagnostici ricordiamo: la RM con accuratezza dal 75% al 100% per la zona perianale con

possibile variante in enteroclisi¹¹; l'ecografia addominale e l'ecografia con sonda rotante (endocostale ed endovaginale) con o senza perossido di idrogeno usato come mezzo di contrasto (accuratezza simile alla RM e alla TC per la zona perianale)¹²; la TC con mezzo di contrasto con possibile variante in enteroclisi; l'RX con mezzo di contrasto (clisma opaco, RX tenue seriato per os, clisma del tenue); la colonscopia con ileoscopia retrograda, la rettoscopia con strumento flessibile; l'esplorazione endoscopica della fistola in anestesia da attuare durante la chirurgia e nelle fistole perianali complicate benché non abbia dimostrato maggiore accuratezza della RM¹³. La fistulografia presenta una accuratezza che va dal 16% al 50%¹⁴, mentre la cistoscopia dimostra una accuratezza del 74% nelle fistole vescicali¹⁰.

Definizione di risposta

Non esiste una definizione universalmente accettata della risposta clinica nella patologia fistolizzante. Ricordiamo quella proposta da Martinez-Borra nel 2002 in cui si definisce risposta parziale la riduzione del 50% o più del numero delle fistole nelle prime 4 settimane dal trattamento, risposta completa la chiusura di tutte le fistole nelle prime 4 settimane di trattamento, risposta completa definitiva la chiusura di tutte le fistole oltre le 10 settimane¹⁵.

Un valido ausilio alla valutazione della malattia perianale è il **Perianal Disease Activity Index (PDAI)** proposto da Irvine nel 1995 che valuta 5 elementi: drenaggio, presenza o assenza di fastidio o dolore/restrizione delle attività di tutti i giorni, restrizione dell'attività sessuale, tipo

di malattia perianale e grado di indurimento che può assumere valori compresi tra 0 e 20 con punteggio più alto che corrisponde a un grado più severo di malattia¹⁶.

Trattamento farmacologico

Terapia convenzionale

Ciclosporina-A

La ciclosporina è un farmaco utilizzato come immunosoppressore nei trapianti d'organo; essa ha un ruolo importante nel trattamento della rettocolite ulcerosa refrattaria ai comuni trattamenti e può essere utilizzata in casi selezionati di Morbo di Crohn. La ciclosporina inibisce la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T, bloccando la produzione essenzialmente di IL-2, ma anche di IL-3, IL-4, TNF- α , INF- γ e GM-CSF.

Il suo uso rappresenta una delle alternative terapeutiche anche nella malattia fistolizzante. Gli studi condotti al riguardo sono però di tipo non controllato. Essi suggeriscono l'esistenza di una risposta rapida e significativa (tempo medio di 1-2 settimane) alla terapia endovenosa con mantenimento della remissione se seguita da una terapia orale a lungo termine. I protocolli usati nelle varie esperienze prevedono la somministrazione endovenosa per circa dieci giorni a dosi comprese fra i 2,6 e 4 mg/kg/die seguita da una terapia orale di mantenimento a lungo termine (6-52 settimane). La risposta alla terapia è compresa fra il 60% e il 100%, ma l'incidenza di recidiva dopo sospensione del farmaco è molto alta (70-100%). Gli effetti collaterali risultano per lo più lievi e reversibili con sospensione del farmaco, riduzione della dose o terapia speci-

fica e consistono in parestesie (75%), irsutismo (19%), lieve ipertensione (25%), nefrotossicità (6%), tremore, cefalea, infezioni¹⁷. L'associazione con terapia a lungo termine con 6-mercaptopurina (6MP)/azatioprina (AZA) (6-MP/AZA) sembra abbassare il tasso di recidiva come ha messo in evidenza Petritsch nel 1997 che, associando azatioprina e basse dosi di prednisolone, ha ottenuto nel 43% dei casi il mantenimento della remissione a 6 mesi dalla sospensione della ciclosporina orale¹⁸. I dati suggeriscono che la terapia può costituire un ponte, grazie alla sua rapida azione, verso la terapia di mantenimento con AZA/6-MP o altri farmaci quali il metotrexato (MTX), consentendo a questi ultimi di avere tempo adeguato per poter esplicare i loro effetti.

Tacrolimus e micofenolato mofetile

Sono ambedue farmaci immunosoppressori. Il tacrolimus è un antibiotico della classe dei macrolidi e possiede la capacità di inibire la trascrizione della interleuchina-2 nei linfociti T-helper. I dati in letteratura riguardanti l'efficacia del tacrolimus nella terapia delle fistole sono scarsi e consistono in sporadici *cases report* e serie retrospettive non controllate¹⁹. Uno studio non controllato condotto da Lowry nel 1999 su 11 pazienti con fistole perianali ha evidenziato, dopo trattamento in associazione di tacrolimus (0,15-0,31 mg/kg/die) e AZA/6MP per almeno 22 settimane, che a circa tre mesi dall'inizio della terapia il 100% dei pazienti ha manifestato una risposta clinica: questa è risultata completa nel 64% e parziale nel 36% dei casi²⁰. Gli effetti collaterali più frequenti del tacrolimus

sono tremore, nausea, parestesia e nefrotossicità dose-correlata.

Il micofenolato mofetile inibisce la proliferazione dei linfociti tramite blocco selettivo della sintesi dei nucleotidi guanosinici nelle cellule T. In uno studio di Fickert del 1998 condotto su 4 pazienti con malattia perianale ad alta attività a cui è stato somministrato micofenolato mofetile si è evidenziata una risposta alla terapia sostanzialmente in tutti i pazienti²¹. Senza dubbio ulteriori indagini saranno necessarie in futuro per la validazione di tale terapia nella indicazione specifica.

Antibiotici (metronidazolo, ciprofloxacina)

Il metronidazolo e la ciprofloxacina sono due antibiotici usati comunemente nella terapia delle fistole da soli o in associazione. Il primo mostra particolare attività antibatterica verso i germi anaerobi, il secondo contro i Gram-negativi. Non esistono studi controllati a riguardo. Negli studi eseguiti su casistiche a numerosità limitata (5-8 pazienti) con malattia perianale talvolta refrattaria a terapia chirurgica, l'efficacia della ciprofloxacina è risultata soddisfacente con risposta nella quasi totalità dei pazienti. I modi di somministrazione prevedono o una terapia prolungata continuativa per 3-12 mesi o uno schema di assunzione ciclica per 5 giorni al mese. La dose adoperata è di 1.000-1.500 mg al giorno^{22,23}.

Per il metronidazolo i dati ottenuti da studi non controllati indicano a seconda delle casistiche una risposta complessiva compresa tra il 60 e il 95%, che nel 40-56% è risultata completa. Si registra tuttavia un'alta percentuale di recidiva dopo l'interruzione della terapia (70%)²⁴⁻²⁶.

In uno studio di Bernstein del 1980 condotto su 21 pazienti con Crohn fistolizzante trattati con metronidazolo per oltre 5 anni alla dose di 20 mg/kg al giorno è descritta una risposta in 20 pazienti (95%), che si è dimostrata completa nel 56% dei pazienti per i quali la terapia veniva proseguita²⁴. Il tasso di recidiva dopo 4 mesi dalla sospensione della terapia si è dimostrato consistente: nello studio di Brandt del 1972 la recidiva si è osservata nel 78% dei responder²⁵. Fra gli effetti collaterali frequentemente associati all'uso prolungato del metronidazolo ricordiamo le parestesie periferiche reversibili, dose e durata-dipendenti, il sapore metallico, la dispepsia e un effetto disulfiram-simile.

L'associazione di ciprofloxacina e metronidazolo è stata valutata in un singolo studio retrospettivo condotto da Solomon nel 1993 eseguito su 14 pazienti²⁷. Non sono state però evidenziate differenze significative rispetto all'uso dei farmaci singolarmente. In particolare ai pazienti è stata somministrata terapia con 500-1.500 mg di metronidazolo al giorno e 1.000-1.500 mg di ciprofloxacina al giorno per 12 settimane; si è osservato miglioramento in 9 pazienti e chiusura delle fistole in 3 pazienti. Alla sospensione quasi tutti i pazienti hanno necessitato di ritrattamento. In generale, quindi, sembra che la terapia di associazione di questi due antibiotici non garantisca risultati migliori per efficacia e durata rispetto all'uso dei singoli farmaci.

6-mercaptopurina/azatioprina (6-MP/AZA)

La 6-mercaptopurina e l'azatioprina rappresentano gli immunomodulatori che rivestono

maggior importanza nel trattamento del Morbo di Crohn fistolizzante. Non esistono studi controllati che abbiano valutato eventuali differenze di efficacia fra i due farmaci. La AZA viene convertita nell'organismo umano attraverso una reazione non enzimatica in 6-MP, la forma metabolicamente attiva.

Esiste in letteratura un solo studio controllato sulla 6-MP nel Crohn fistolizzante condotto da Present nel 1980². In questo trial sono stati valutati 36 pazienti suddivisi in due gruppi, 19 trattati con 6-MP e 17 con placebo. Nei pazienti trattati si è verificata una risposta nel 55% *vs* il 24% del placebo. In particolare nel gruppo in trattamento attivo, la chiusura completa delle fistole si è verificata nel 31% dei casi e la risposta parziale nel 24%, mentre nel gruppo placebo si è osservata risposta completa nel 6% e parziale nel 18% dei pazienti. Studi successivi non controllati sono stati condotti su campioni variabili da 31 a 78 pazienti, trattati per periodi prolungati alla dose media di 1,5 mg/kg/die. Secondo le casistiche si sono evidenziati tassi di risposta molto variabili, con risposta complessiva nel 58-85% dei trattati e completa nel 31-39%^{28,29}. La latenza di risposta si è dimostrata abbastanza lunga, mediamente 3,1 mesi nella casistica di Korelitz del 1985²⁸. Nello stesso studio, la percentuale di recidiva dopo interruzione è stata del 60%, con una buona risposta ai successivi cicli di trattamento. Gli effetti collaterali più comunemente osservati nell'uso della 6-MP/AZA sono: depressione midollare (2-5%), pancreatite (2-4%), reazioni allergiche (1-2%), epatite da farmaci (meno dell'1%).

L'uso della 6-MP/AZA in studi non controllati ha mostrato un

netto abbassamento della probabilità di recidiva dopo trattamento di induzione con infliximab. In particolare il tasso di mantenimento della risposta è risultato del 75% a 6 mesi nello studio di Ochsenkuhn del 2002⁷. Uno studio di Petritsch ha evidenziato con l'uso a lungo termine di 6-MP/AZA e basse dosi di prednisolone, dopo terapia di induzione con ciclosporina, una percentuale di mantenimento di risposta pari al 57% a 6 mesi¹⁸. I dati a nostra disposizione suggeriscono dunque come la 6-MP/AZA possa rappresentare una valida terapia di mantenimento a lungo termine della risposta iniziale indotta con farmaci a minore tempo di latenza (infliximab, ciclosporina).

Metotrexato (MTX)

Utilizzato anche nel trattamento di alcune malattie tumorali e infiammatorie quali l'artrite reumatoide, l'asma e la psoriasi, questo farmaco agisce come antagonista dell'acido folico, interferendo con la sintesi del DNA, riducendo la sintesi di IL-1 e sopprimendo la funzione dei linfociti T³⁰. Si è dimostrato efficace in maniera variabile a seconda delle casistiche nella remissione nel Morbo di Crohn attivo alla dose di 25 mg somministrati per via intramuscolare ogni settimana con una latenza di risposta di 4-8 settimane (più breve rispetto ai 3 mesi richiesti per la 6-MP)³¹. Non esistono studi controllati nella terapia con metotrexato nella malattia fistolizzante.

Uno studio non controllato condotto da Muhadevan nel 1997 su 16 pazienti affetti da Morbo di Crohn fistolizzante sottoposti a terapia intramuscolare con metotrexato ha evidenziato chiusura delle fistole in 4 pazienti e miglioramento in 5,

con una risposta complessiva del 56%³². Purtroppo il passaggio alla via orale o la riduzione della dose hanno comportato frequente ripresa di malattia. Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono nausea, vomito, diarrea, rari casi di epatotossicità e soppressione midollare.

Talidomide

La talidomide, conosciuta per i suoi effetti teratogeni, sembra in grado di impedire le modifiche post-trascrizionali dell'mRNA del TNF, impedendone la traduzione. In uno studio non controllato pubblicato nel 1999 da Ehrepreis, 13 pazienti con fistole perianali refrattarie ad altre terapie sono stati trattati con talidomide alla dose di 200 o 400 mg/die per 12 settimane³³. In 6 pazienti (46%) si è registrata una risposta completa a 12 settimane.

Agenti biologici

L'obiettivo farmacologico degli agenti biologici è quello di interferire con fasi importanti della patogenesi del Morbo di Crohn. In questo contesto l'inibizione della componente infiammatoria risulta cruciale nel miglioramento del quadro clinico e forse nel modificare la storia naturale della malattia. L'attivazione inappropriata dell'immunità cellulo-mediata di tipo T-helper-1 e la scarsa attività della risposta regolatoria sono fondamentali nel dare inizio e nel mantenere le malattie infiammatorie croniche intestinali. La conoscenza sempre più approfondita del processo immunologico-infiammatorio nelle sue varie fasi intercellulari e intracellulari (nucleari e citoplasmatiche) ha permesso, grazie all'ausilio della biologia molecolare, la creazione di farmaci modifica-

Tabella 3. Terapie biologiche nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

| Farmaco | Studi disponibili | Efficacia |
|--|---|-----------|
| Infliximab | Numerosi studi controllati | ++ |
| CDP-571 | Vari studi controllati | ++ |
| Natalizumab (anti- α 4 integrine) | 2 studi controllati, 1 studio di fase III in corso | + |
| IL-10 umana ricombinante (rhIL-10) | 1 studio di fase II, 3 studi di fase III su MC, 1 studio di fase II su CU | - |
| IL-11 umana ricombinante (rhIL-11) | 1 studio di fase IIa, 1 studio di fase IIb/III, 1 studio di fase III interrotto (su MC) | - |
| ISIS-2302 (oligonucleotide antisenso contro (ICAM-1) | 4 studi placebo-controlled, 1 studio in corso ad alti dosaggi su MC in fase attiva | - |
| Etanercept (TNFR proteina di fusione p75) | 1 studio pilota, 2 studi placebo-controlled | - |
| G-CSF (filgrastin) | 1 case report su MC fistolizzante, 1 studio pilota su MC attivo e fistolizzante | ++/- |
| GM-CSF (sargramostin) | 1 studio pilota, 1 studio di fase II in corso | ++/- |
| LDP-02 (anti- α 4 β 7 integrine) | 1 studio di fase IIa su CU, in corso studi dose-finding su MC e CU | ++/- |
| Anti-IL2R | 1 studio pilota su CU, non ancora in corso studi ulteriori controllati | ++/- |
| EGF | 1 studio controllato su CU sinistra per via topica | ++/- |
| Ormone della crescita (hGH) | 1 studio controllato su CU sinistra per via topica | ++/- |
| Anti-CD4 (cM-T412, MAX-16H5, BF-5) | 4 studi di fase I su CU e MC | ++/- |
| Onercept (recettore p55 del TNF) | 1 studio di fase I (dose-finding) su CD in fase attiva, 1 studio in corso di fase II | ++/- |
| IFN- α | 4 studi non controllati su CD e 3 su CU | ++/- |
| IFN- β -1 α | 1 studio di fase IIa per CU, 1 studio pilota per MC, 1 studio di fase Ib su MC in corso | ++/- |
| Anticorpo anti-IL-12 | 2 studi su coliti sperimentali, 1 studio di fase II in corso | +/- |
| KGF2 (repifermin) | 2 studi su coliti sperimentali, 1 studio in fase II su CU attiva in attesa di risultati | +/- |

++ farmaci di comprovata efficacia e su cui esiste ampia letteratura; + efficacia dimostrata; - inefficacia dimostrata; +/- efficacia non completamente dimostrata; ++/- efficacia non completamente dimostrata ma risultati preliminari positivi; CU=Rettocolite ulcerosa; MC=Morbo di Crohn.

tori della risposta biologica, ognuno finalizzato a bloccare uno specifico passaggio di tale processo. Una recentissima review sull'argomento prende in considerazione la letteratura esistente sull'efficacia della terapia biologica (tabella 3)³⁴.

Gli agenti biologici su cui esiste la maggiore evidenza di effica-

cia sono rappresentati dall'infliximab, dal CDP-571 e in misura minore da natalizumab (IgG-4 umanizzato contro la α -4 integrina).

Infliximab

L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (75% umano, 25% murino) di classe

IgG-1 diretto contro il TNF- α , cui si lega voracemente sia in forma solubile sia transmembrana, con conseguente inattivazione biologica. È il farmaco su cui esiste la più ricca documentazione scientifica che dimostra come sia in grado di favorire la rapida chiusura o il miglioramento delle fistole entro 2 settimane e di

mantenere l'effetto terapeutico per oltre tre mesi. Il primo studio clinico controllato è stato condotto da Present su 94 pazienti portatori di fistole enterocutanee assegnati in modo randomizzato a tre diversi trattamenti, consistenti rispettivamente in placebo, infliximab a due distinti dosaggi: 5 mg/kg e di 10 mg/kg a 0, 2 e 6 settimane³. Una risposta clinica (dopo un tempo medio di 2 settimane) si è osservata nel 68% dei pazienti assegnati alla dose di 5 mg/kg e nel 56% dei trattati con la dose di 10 mg/kg *versus* il 26% del placebo. Una risposta completa (chiusura di tutte le fistole) si è osservata nel 55% dei pazienti trattati con 5 mg/kg, nel 38% dei pazienti con 10 mg/kg e nel 13% dei pazienti del gruppo placebo con un tempo medio di mantenimento della risposta di 3 mesi. In più del 60% dei pazienti dei tre gruppi, con una lieve maggiore incidenza nel gruppo trattato con 10 mg/kg, si sono verificati effetti collaterali quali: cefalea, ascessi, infezioni delle vie respiratorie superiori, astenia.

La concomitante terapia a lungo termine con un immunosoppressore convenzionale può prolungare l'effetto della terapia iniziale con infliximab: come ha dimostrato recentemente Ochsenkuhn in uno studio non controllato, l'aggiunta di 6-MP/AZA determina risposte complete nel 75% dei trattati ancora a 6 mesi⁷.

Un recente studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco (ACCENT II)⁴, si è posto l'obiettivo di dimostrare l'efficacia di infliximab nel mantenere la risposta nel Morbo di Crohn fistolizzante dopo terapia della durata di 54 settimane, seguita da un anno di follow-up. Lo studio ha coinvolto 306 pazienti

con una o più fistole drenanti da più di 3 mesi; tutti i pazienti sono stati sottoposti a un ciclo di induzione con somministrazione di 5 mg/kg di infliximab a 0, 2 e 6 settimane e successiva suddivisione in tre gruppi: al primo braccio è stato somministrato placebo ogni 8 settimane, al secondo infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 8 settimane e al terzo infliximab alla dose di 10 mg/kg ogni 8 settimane.

La valutazione della risposta ha previsto il rilievo del drenaggio delle fistole, la variazione del CDAI e il punteggio IBDQ. Lo studio ha mostrato una significativa differenza nel mantenimento della risposta a 54 settimane fra il gruppo dell'infliximab (5 mg/kg) e il gruppo placebo (46% *vs* 23%), con una altrettanto significativa differenza a 54 settimane nella percentuale di risposta completa (36% *vs* 19%; $p=0,009$). Anche le variazioni del CDAI e dell'IBDQ score hanno dimostrato la maggiore efficacia di infliximab rispetto al placebo. Il trattamento di mantenimento con infliximab si è dimostrato inoltre generalmente ben tollerato.

Un recente studio ha inoltre evidenziato come alti livelli sierici di TNF-alfa siano correlati con una mancata risposta alla terapia con infliximab nel Morbo di Crohn fistolizzante¹⁵. A fronte di questi promettenti risultati, uno studio retrospettivo su 26 pazienti trattati con terapia di induzione con infliximab ha dimostrato che, nonostante l'alta percentuale di risposta, il 73% dei pazienti necessiterà di terapia chirurgica dopo trattamento medico³⁵. La necessità di incidere e drenare eventuali ascessi che si formino lungo il decorso delle fistole è esperienza comune. Inoltre, nella terapia con infliximab, la rapida chiusura del-

porifizio cutaneo della fistola prima della chiusura del tragitto fistoloso vero e proprio come dimostrato dalla RM della regione perianale sembra favorire la formazione di ascessi e la recidiva delle fistole stesse³⁶.

In una analisi retrospettiva condotta su pazienti in terapia con infliximab per fistole perianali ci si è posti il problema di stabilire se nei pazienti sottoposti ad esame dei tragitti fistolosi sotto anestesia e successivo posizionamento di setoni, oltre che eventuale drenaggio di ascessi, vi fosse una maggiore risposta rispetto ai pazienti esclusivamente trattati con infliximab⁸. Lo studio ha coinvolto 32 pazienti con fistole perianali sottoposti almeno a tre infusioni di infliximab e seguiti per almeno 3 mesi dopo l'ultima infusione. I pazienti del gruppo sottoposto a esame dei tragitti fistolosi sotto anestesia, hanno dimostrato una migliore risposta iniziale (100% *vs* 82,6%; $p=0,014$), un minor tasso di recidiva (44% *vs* 79%; $p=0,001$) e un più lungo periodo prima della recidiva (13,5 mesi *vs* 3,6 mesi; $p=0,0001$).

CDP-571

Si tratta di un anticorpo umanizzato anti-TNF- α di tipo IgG-4. Due studi multicentrici, condotti nel 2000, hanno valutato l'efficacia di tale farmaco nei pazienti con Morbo di Crohn, includendo anche casi di malattia fistolizzante. La casistica ha compreso in totale 240 pazienti in cui si erano dimostrati per lo più inefficaci altri trattamenti. I pazienti sono stati trattati a due dosi differenti (10 o 20 mg/kg) con due somministrazioni, una iniziale e una seconda dopo 8 settimane, con un follow-up di almeno 24 settimane. I risultati sono stati complessivamente

soddisfacenti, con chiusura delle fistole in più del 50% dei trattati rispetto al 15% del gruppo placebo ($p=0,074$)^{5,6}.

Natalizumab

Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG-4 e diretto contro la subunità a-4 dell'integrina. Allo stato attuale esistono i dati ottenuti da 2 studi controllati e 1 studio di fase III ancora in corso. Tutti gli studi sono stati condotti per valutare la capacità del farmaco di indurre e mantenere la remissione nel Morbo di Crohn. In particolare nello studio a più alta numerosità di pazienti (244) condotto da Gosh si evidenzia che i pazienti con Morbo di Crohn in fase di attività trattati con due somministrazioni di natalizumab intervallate da 4 settimane e alla dose di 3 mg/kg manifestavano a 6 settimane una percentuale di remissione del 46% vs il 27% del placebo³⁷. Negli studi finora condotti su questo farmaco non viene descritta però la specifica attività terapeutica sulla patologia di tipo fistolizzante.

Altri agenti biologici

Tra i farmaci appartenenti alla classe delle terapie biologiche alcuni, come l'interleuchina-10 umana ricombinante (hrIL-10), l'interleuchina-11 umana ricombinante (hrIL-11), l'oligonucleotide antisense che interferisce con la sintesi della molecola di adesione ICAM-1 (ISIS-2302) e l'etanercept (TNFR proteina di fusione) non hanno dimostrato ad oggi alcuna efficacia nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. L'etanercept, ipotizzato che i bassi valori ematici del farmaco possano comprometterne l'efficacia, è in sperimentazione a dosaggi più alti sul Morbo di Crohn attivo, ma i risultati di tali ricerche non sono

stati ancora pubblicati. Inoltre, studi recenti indicano che l'infliximab, a differenza dell'etanercept che lega solo il TNF circolante e non quello adeso alle membrane cellulari, è in grado di indurre apoptosi di alcune cellule infiammatorie (linfociti e macrofagi) nei tessuti infiammati. Questo spiegherebbe la diversa efficacia dei due farmaci nel Morbo di Crohn.

Una numerosa serie di altri agenti biologici è attualmente in fase avanzata di sperimentazione avendo finora dato risultati positivi ma ancora non tali da stabilirne una provata efficacia; tra questi ricordiamo il G-CSF (filgrastim), il GM-CSF (sargramostim), l'anticorpo anti-recettore dell'interleuchina-2, l'EGF, il KGF-2, lo hGH, l'anticorpo anti-CD4; l'onercept (proteina p55 che funziona da recettore per il TNF), l'anticorpo anti-IFN- γ , l'IFN- α , l'IFN- $\beta 1\alpha$, l'anticorpo anti-IL-12, gli oligonucleotidi antisense contro la p65 che bloccano l'NF-kB, il CNI-1493 (inibitore della via della MAP-chinasi). Sebbene su tali farmaci vi siano buone aspettative, gli studi attualmente disponibili non ne hanno ancora valutato la specifica attività sul Morbo di Crohn fistolizzante, considerando invece l'attività della malattia secondo il parametro clinico del CDAI, alla cui determinazione concorre anche la presenza o assenza di fistole. Il discorso è in parte diverso per il filgrastim su cui esiste un *case report* che ne ha dimostrato una discreta efficacia sul Morbo di Crohn fistolizzante³⁸. Anche il sargramostim è stato sperimentato con discreto successo sul Morbo di Crohn cronicamente attivo e fistolizzante. In uno studio pubblicato da Dieckgraefe e Korzenik nel 2000, 15 pazienti con Morbo di

Crohn con attività moderato-severa sono stati sottoposti a terapia con sargamostim per 8 settimane alla dose di 4-8 mcg/die ottenendo risultati incoraggianti: 12 pazienti hanno riportato una risposta clinica, con diminuzione del CDAI di più di 70 punti e in particolare 8 hanno raggiunto la remissione. In una paziente, unica con patologia fistolizzante, portatrice di fistola retto-vaginale, dopo 3 settimane di trattamento si è registrata la completa chiusura del tramite fistoloso³⁹.

Conclusioni

Fino a 20 anni fa la terapia delle fistole nel Morbo di Crohn, quando resa necessaria per compromissione dello stato di benessere del paziente (malnutrizione, dolore, infezioni, anemia, limitazione delle attività quotidiane), si avvaleva esclusivamente di trattamenti chirurgici. Attualmente la gestione delle fistole, soprattutto per le fistole interne, può avvalersi di approcci chirurgici più conservativi e soprattutto della terapia medica che, in particolare per le fistole interne moderatamente sintomatiche, a volte viene usata come unico trattamento. I recenti progressi nella diagnosi della patologia fistolizzante hanno contribuito a rendere sempre più mirato il tipo di trattamento medico e/o chirurgico. In tal senso, la letteratura fornisce per molti farmaci, soprattutto per quelli appartenenti alla terapia convenzionale, risultati buoni ma spesso limitati a casistiche poco numerose; in altri casi si tratta di studi non controllati e con follow-up di durata troppo modesta. In particolare l'uso di antibiotici in studi non controllati, particolarmente per le forme fisto-

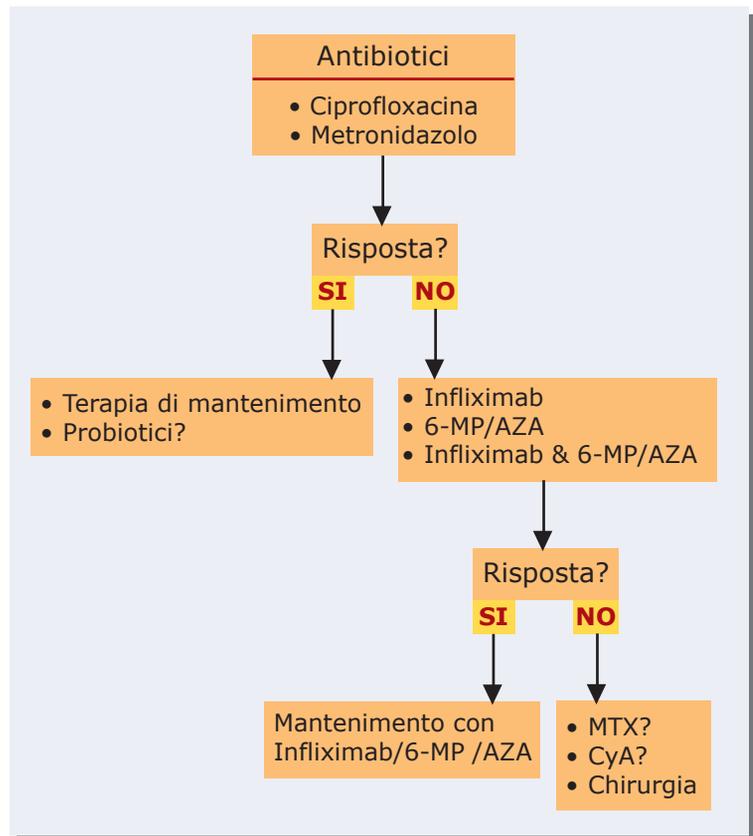
lizzanti perianali, ha fornito sicuramente buoni risultati e sembra poter essere considerata di prima scelta grazie alla elevata percentuale di risposte iniziali. Esistono tuttavia limiti importanti connessi soprattutto alla necessità di terapie prolungate ed all'elevatissima frequenza di recidive all'interruzione del trattamento. Di fronte al fallimento delle terapie meno costose ed impegnative per il paziente, possono essere impiegati altri farmaci come indicato nell'algoritmo terapeutico applicato alle fistole perianali proposto da Lichtenstein nel 2000 (figura 1). Gravati da un impiego clinico routinario minore sono i farmaci immunosoppressori quali il tacrolimus e il micofenolato; il primo in particolare ha dimostrato buoni risultati se adoperato in associazione con la 6-MP/AZA.

La ciclosporina, seppure in studi non controllati, rappresenta un valido sussidio terapeutico, consentendo alte percentuali di remissione della malattia fistolizzante in tempi rapidi (1-2 settimane), ma con la necessità di una terapia orale di mantenimento gravata dalla comparsa di effetti collaterali frequenti e di recidiva alla sospensione.

Il metotrexato ha dimostrato in studi non controllati buona efficacia nella induzione e mantenimento di risposta nel Morbo di Crohn. Tale farmaco è risultato efficace anche in pazienti resistenti alla azatioprina; mancano però dati specifici sull'efficacia in coloro che presentano malattia fistolizzante.

La 6-MP/azatioprina risulta di sicura efficacia e dai limitati effetti collaterali anche nella terapia a lungo termine, ma presenta lo svantaggio di una lunga latenza di risposta e pertanto la necessità di associazione con

Figura 1. Proposta di algoritmo per la terapia medica delle fistole perianali nel Morbo di Crohn (modificata da Lichtenstein GR⁴⁰).



farmaci a più rapida azione (infliximab, ciclosporina, tacrolimus).

Il farmaco che ad oggi gode della maggiore validazione scientifica è certamente l'infliximab. Questo anticorpo si è dimostrato efficace nell'indurre la remissione quando usato in terapia di induzione (68% di risposta *vs* 26% del placebo). Tuttavia, avendo il ciclo di induzione il limite di non mantenere a lungo la risposta (~3 mesi), si è provato a somministrare tale farmaco in terapia di mantenimento ogni 8 settimane, per 54 settimane, ottenendo tassi di remissioni ad 1 anno pari al 46%, con un tempo medio di remissione di 40 settimane nei pazienti trattati rispetto alle 23 settimane del gruppo placebo. Tali studi hanno anche dimostrato la sua re-

lativa sicurezza essendo stati riscontrati effetti collaterali generalmente lievi e poco frequenti. Come già dimostrato da studi preliminari non controllati, il criterio dell'associazione di un farmaco quale l'infliximab a rapido esordio di azione con un immunosoppressore somministrato a lungo termine, quale può essere la 6-MP/AZA, rappresenta un valido ausilio terapeutico.

Inoltre, evidenze più recenti indicano che il trattamento combinato di setoni e infliximab, garantendo un miglior drenaggio delle fistole, aumenta la risposta iniziale e il tempo di mantenimento. Resta aperto il problema di identificare il momento in cui è più opportuno togliere il setone per garantire la chiusura definitiva della fisto-

la e se esiste un metodo meno invasivo dell'esplorazione sotto anestesia (probabilmente l'uso combinato di RM ed ecografia transrettale) per lo studio delle fistole e, soprattutto, quali pazienti effettivamente possano maggiormente bene-

ficiare del posizionamento di setoni.

Le aspettative per il CDP-571 sono certamente realistiche ma studi più approfonditi sono necessari.

In conclusione l'obiettivo fondamentale della terapia medica

del Morbo di Crohn consiste nella ricerca di una opzione terapeutica che non solo sia capace di determinare la maggiore risposta obiettiva, ma anche di mantenerla per lunghi periodi con una bassa incidenza di effetti collaterali. **TiM**

Bibliografia

1. **Gasche C, Scholmerich J, Brynshov J, et al.** A simple classification of Crohn's disease: report of the Woring Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
2. **Present N, Engl J DH, Korelitz BI, et al.** Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term randomized double blind study. *N Engl J Med* 1980; 302:981-987.
3. **Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al.** Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.
4. **Sands B, Vandevanter B, Bernstein C, et al.** Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the accent II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002; 122:A81 (abstr).
5. **Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP, et al.** A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial of the engineered human antibody to TNF (CDP 571) for steroid sparing and maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 118:abstr 655.
6. **Sandborn WJ, Targan SR, Hanauer SB, et al.** A randomized controlled trial of CDP-571, a humanized antibody to TNF- α in moderately to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 118:abstr 655.
7. **Ochsenkuhn T, Goke B, Sackmann M.** Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2022-2025.
8. **Regueiro M, Mardini H.** Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflammatory Bowel Disease* 2003; 9:98-103.
9. **Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al.** The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-880.
10. **Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al.** Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2300-2005.
11. **Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, et al.** Pelvic and perianal complication of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995; 36:407-410.
12. **Orsoni P, Barhet M, Portier F, et al.** Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86:360-364.
13. **Spencer JA, Chapple K, Wilson D, et al.** Outcome after surgery for perianal fistula predictive value of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998; 171:403-406.
14. **Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ.** Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:906-918.
15. **Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S et al.** High serum tumor necrosis factor- α levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2350-2356.
16. **Irvine EJ.** Usual therapy improves Crohn's disease as measured by a new activity index: McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:27-32.
17. **Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ.** Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:442-448.
18. **Petritsch W, Aichbichler B, Hinterleitner TH, et al.** Combination of cyclosporin, azathioprine and prednisolone for the treatment of fistulas in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 110 (4): abstr 990.
19. **Fellerman K, Ludwig D, Stahl M, et al.** Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK-506). *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1860-1866.
20. **Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, et al.** Combination therapy with oral tacrolimus (FK-506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:239-245.
21. **Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH, et al.** Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2529-2532.
22. **Turunen U, Farkkila M, Sepala K.** Long-term treatment of perianal or fistulous Crohn's disease with Ciprofloxacin. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 148):144.
23. **Wolf J.** Ciprofloxacin may be useful in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:abstr 212.
24. **Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al.** Healing of perineal Crohn's disease with metroni-

- dazole. *Gastroenterology* 1980; 79:357-365.
25. **Brandt L, Bernstein L, Boley S, et al.** Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83:383-387.
 26. **Jakobovits J, Schuster MM.** Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:533-540.
 27. **Solomon M, McLeod R, O'Connor B, et al.** Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7:571-573.
 28. **Korelitz BI, Present DH.** Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:58-64.
 29. **O'Brien J, Bayless TM, Bayless JA.** Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101:39-46.
 30. **Seitz M.** Molecular and cellular effects of methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:226-232.
 31. **Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al.** Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332:292-297.
 32. **Muhadevanet U, Marion J, Present DH.** The place of Methotrexate in the treatment of refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:abstr 1013.
 33. **Ehrepres ED, Kane SV, Cohen LB, et al.** Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117:1271-1277.
 34. **Sandborn WJ, Targan SR.** Biologic therapy of inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1592-1806.
 35. **Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA.** Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:771-775.
 36. **Van Assche G, Vanbeckevoort D, Coremans G, et al.** MRI imaging of the effects of infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121 (Suppl A):A-68.
 37. **Ghost S, Goldin E, Malchow H, et al.** A randomised, double blind, placebo controlled, pan-European study of a recombinant Humanized antibody to alpha-4 integrine (Antegen) in moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120:A127-A128.
 38. **Vaughan D, Drumm B.** Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:239-240.
 39. **Dieckgraefe BK, Korzenik J.** Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002; 360:1478-1480.
 40. **Lichtenstein GR.** Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119:1132-1147.

Scheda tecnica Xatral