

I FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE IBD

Terapia tradizionale

Elisabetta Colombo, Vito Annese
A nome del comitato scientifico AIGO

Aminosalicilati

Sono farmaci derivati dall'acido 5-aminosalicilico (simile all'aspirina) che per primi, all'inizio degli anni '40, quasi casualmente (perché utilizzati nella terapia delle Artriti), si sono dimostrati efficaci nelle MICI. Il capostipite è la Salazopirina (Salazopyrin®) costituita da una molecola di acido 5-aminosalicilico (5-ASA, la componente veramente attiva) legata ad un derivato dei sulfamidici, la sulfapiridina. Questo composto ha la sola funzione di trasportare il 5-ASA fino al colon. A tale livello (e non prima) i batteri presenti nel colon scindono il legame liberando il 5-ASA che quindi funzionerà elettivamente nel colon. Il farmaco è disponibile anche in supposte. I principali effetti indesiderati sono proprio legati alla componente inerte (la sulfapiridina) e sono caratterizzati da cefalea, nausea, dolori addominali, peggioramento della diarrea, eruzioni cutanee su base allergica, riduzione (reversibile) della motilità degli spermatozoi e ridotto assorbimento dell'acido folico. Più raramente si registrano complicazioni epatiche, renali, polmonari, pancreatiche ed ematologiche. Alcuni effetti indesiderati, sono dose/dipendenti e possono essere ridotti raggiungendo il dosaggio prestabilito aumentando la dose progressivamente o assumendo il farmaco dopo i pasti (nel caso di nausea o epigastralgia). Nel complesso però circa il 30-40% dei pazienti deve interrompere la terapia perché gli effetti indesiderati diventano intollerabili alla dose di farmaco realmente efficace (da un minimo di 1.6 fino a 4 g al dì).

Per migliorare la tollerabilità da vari anni sono stati sintetizzati altri composti privi della componente sulfamidica. La parte attiva del farmaco, denominata **mesalazina**, è contenuta all'interno di compresse, capsule, o microgranuli; la liberazione del farmaco avviene in base ai valori di pH presenti nell'intestino, o semplicemente per effetto del tempo. Queste formulazioni consentono l'utilizzo di una maggiore quantità di farmaco (di solito fino a 4.8 g al dì, considerando inoltre che contengono più del doppio della quantità di 5-ASA rispetto alla salazopirina) ed una loro efficacia anche a livello dell'intestino tenue. Sono molto ben tollerate anche nei pazienti con intolleranza alla salazopirina e in studi su vasta scala meno del 10% dei pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento. In particolare non è stato più riportato alcun effetto negativo sulla motilità degli spermatozoi, ed essendo privi di effetti teratogeni, questi composti possono essere tranquillamente usati in gravidanza e durante l'allattamento. E' molto importante però la scelta del composto in base all'area dell'intestino interessata. Sono disponibili anche numerose formulazioni per via topica in supposte, clismi, schiuma e gel.

Il meccanismo d'azione degli aminosalicilati non è completamente noto, ma si ritiene essere in generale un effetto di tipo antinfiammatorio (e non antidiarroico).

Antibiotici

Possono essere impiegati per trattare un'infezione intercorrente in corso di MICI o addirittura come terapia primaria. Nel primo caso va considerato il rischio di riaccensione delle MICI, e quindi vanno somministrati (solo quando clinicamente appropriato) antibiotici a spettro non troppo ampio. Per due antibiotici, il Metronidazolo e la Ciprofloxacina,

esistono evidenze che documentano la loro utilità in alcune condizioni cliniche specifiche, soprattutto nelle complicazioni perianali della malattia di Crohn, nelle infiammazioni della pouch ileale e nella prevenzione della recidiva dopo intervento nella malattia di Crohn. E' ancora in via di validazione la loro efficacia in alcuni pazienti con malattia di Crohn del colon o in terapia sequenziale con i probiotici. Sono comunque farmaci che non si prestano ad un utilizzo prolungato per la frequente insorgenza di reazioni indesiderate. Il Metronidazolo può provocare nausea, cefalea, ipotensione, sapore metallico e neuropatia periferica. Tali intolleranze sono particolarmente evidenti quando i due farmaci sono assunti assieme e possono richiedere la sospensione del trattamento fino al 20-30% dei casi.

Antidiarroici

Sono farmaci derivati dagli oppioidi (codeina fosfato, loperamide, difenossilato) e riducono il numero di scariche intestinali agendo sia rallentando l'attività contrattile, che aumentando il riassorbimento dell'acqua nel colon. L'uso di codeina può indurre dipendenza. Di norma, questi farmaci non vanno assunti perché mascherano le fasi della malattia e soprattutto possono precipitare l'evoluzione in megacolon tossico di una colite severa. Sono indicati quando si è certi che la malattia non è attiva, per ridurre il numero di scariche, ad es. dopo interventi con estese resezioni dell'ileo (nella malattia di Crohn) o resezioni del colon-retto (nella colite ulcerosa), in attesa che si verifichino meccanismi di compenso dell'intestino residuo. Dopo intervento di resezione dell'ileo e della valvola ileocecale si manifesta di solito un malassorbimento dei sali biliari; in questo caso può essere utile l'utilizzo di una resina (la colestiramina), che è in grado di bloccare gli acidi biliari. E' un farmaco molto ben tollerato ma dal sapore sgradevole.

Antidolorifici

Anche questi farmaci vanno assunti con molta attenzione, o meglio evitati, perché possono mascherare la situazione clinica, in analogia agli antidiarroici. In caso di necessità va preferito il Paracetamolo (es. Tachipirina®) Assolutamente da sconsigliare l'utilizzo di antinfiammatori non steroidei come ad es. l'Aulin® (nimesulide) o similari, che possono addirittura far riaccendere una malattia in fase di remissione.

La presenza di un dolore addominale intenso è segno, di solito, di una complicanza della malattia (distensione del colon nella colite ulcerosa o stenosi e subocclusione nella malattia di Crohn). Il controllo del dolore passa necessariamente attraverso il migliore controllo della malattia di base e della sua eventuale complicanza.

Azatioprina

E' un farmaco usato dagli anni '60-'70 nei pazienti sottoposti a trapianto per le sue capacità di ridurre la risposta del sistema immunitario, determinando un'interferenza sul metabolismo del DNA, soprattutto sulle cellule in rapida crescita. Negli ultimi 20 anni si è andata sempre più affermando la sua utilità nelle malattie infiammatorie intestinali con tre indicazioni principali: 1) come terapia di mantenimento, nei pazienti allergici ai salicilati e quindi al 5-ASA; 2) per sospendere e ridurre il fabbisogno di cortisone nelle forme steroide-dipendenti sia in fase di induzione della remissione che nel mantenimento; 3) nel

mantenimento della remissione (soprattutto nella malattia di Crohn) nei pazienti steroide-dipendenti. Il farmaco è anche utile nelle forme fistolizzanti di malattia di Crohn. L'effetto terapeutico inizia lentamente e può manifestarsi anche dopo 3-6 mesi.

All'inizio della terapia il farmaco può provocare nausea, dolore epigastrico, mialgie e febbre. Tali disturbi di solito scompaiono dopo alcuni giorni e sono ridotti con un incremento progressivo delle dosi o frazionandole in più somministrazioni. Più raramente possono manifestarsi alterazioni della funzionalità del fegato o addirittura una pancreatite. Più temibili sono gli effetti a carico del midollo osseo con possibile inibizione della produzione di globuli rossi, globuli bianchi (più spesso) e piastrine. L'inibizione midollare non è legata direttamente al dosaggio o alla durata di somministrazione del farmaco, per cui è necessario un controllo periodico dell'emocromo (inizialmente più frequente e quindi ogni 6-8 settimane). E' verosimile che questo effetto tossico sia provocato da una carenza determinata su base genetica dei meccanismi enzimatici di eliminazione del farmaco. Tutti gli effetti indesiderati sono in genere reversibili alla sospensione della terapia.

L'uso di questo farmaco in gravidanza è ritenuto sicuro per il nascituro. Tuttavia questo argomento è dibattuto ed alcuni specialisti, bilanciando rischi e benefici, nonché i possibili risvolti psicologici, preferiscono valutare l'opportunità di continuare la terapia valutando caso per caso.

Contrariamente ai timori iniziali, non è stato dimostrato che l'uso, anche prolungato, di questo farmaco, aumenti significativamente il rischio di tumori e linfomi.

6 – Mercaptopurina

E' il metabolita (cioè il prodotto del metabolismo) attivo dell'azatioprina. Dopo l'assunzione, l'azatioprina si trasforma in 6-Mercaptopurina che esplica la stessa azione farmacologica con gli stessi effetti indesiderati. E' più usato negli Stati Uniti, mentre in Europa è più usata l'azatioprina. In caso di intolleranza con uno dei due farmaci, per ragioni non ben spiegate, è spesso possibile utilizzare l'altro senza problemi.

Ciclosporina

Questo farmaco è largamente usato dopo i trapianti per prevenire le reazioni di rigetto. Per la sua grande rapidità d'azione, è stato utilizzato nelle forme severe di malattia di Crohn e colite ulcerosa. La sua utilità è stata ben documentata solo nella colite ulcerosa severa, avendo ridotto del 40-60% la frequenza d'intervento chirurgico di colectomia in urgenza nei pazienti che non avevano risposto agli steroidi. Purtroppo dopo 1-2 anni circa 1/3 dei pazienti che rispondono alla ciclosporina comunque è sottoposto ad intervento per una recidiva della malattia. Questo dato, unito al verificarsi di casi di morte per infezioni opportunistiche durante la terapia, ha sminuito sostanzialmente il ruolo del farmaco. Attualmente l'orientamento generale è di utilizzare la ciclosporina dopo il fallimento degli steroidi nelle forme di colite severa (soprattutto se al primo episodio), in accordo con la valutazione del chirurgo, solo in centri che abbiano ampia esperienza con il suo uso.

L'utilizzo della preparazione orale in emulsione (Sandimmun Neoral®) ha dimostrato la stessa efficacia della somministrazione per via endovenosa continua. Il farmaco è proponibile però, per i suoi gravi e talora irreversibili effetti collaterali, solo nella fase acuta del trattamento, mentre è consigliabile usare l'azatioprina nel mantenimento della remissione. Il farmaco è utile anche nel pioderma gangrenoso, una grave e rara manifestazione cutanea che si riscontra in corso di colite ulcerosa. L'utilità della

ciclosporina nella m. di Crohn è risultata meno chiara, più evidente nelle forme fistolizzanti, e comunque con una quasi costante recidiva alla sospensione. La disponibilità di altre efficaci opzioni terapeutiche (es. infliximab) ha reso più raro il suo utilizzo.

Gli effetti collaterali più temibili (perché spesso non reversibili) sono quelli di danno renale. Va ricordata anche la possibilità di indurre tremori, convulsioni, irsutismo, nausea, cefalea, ed ipertensione arteriosa. Per ridurre il rischio degli effetti collaterali sono necessari controlli periodici dei livelli plasmatici del farmaco.

Corticosteroidi

Sono i farmaci cardine nella terapia della colite ulcerosa e malattia di Crohn sin dall'inizio degli anni '50 e hanno consentito una sostanziale riduzione della mortalità connessa alle fasi di severa attività di queste malattie. Sono ancora i farmaci di scelta nelle fasi acute quando la malattia ha un'attività moderata o severa e circa l'80% dei pazienti risponde al trattamento. Il reale problema di questi farmaci è il numero dei pazienti che possono sviluppare una dipendenza (fino al 30-40%) e gli inevitabili effetti indesiderati che si verificano al prolungarsi della durata della terapia.

I corticosteroidi sono ormoni normalmente prodotti in piccole quantità nel nostro organismo nei surreni (piccole ghiandole situate proprio al di sopra dei reni) con l'importante funzione di regolare il bilancio del sodio e consentire un'adeguata risposta dell'organismo allo stress, ma hanno anche effetti sulla pressione arteriosa ed i livelli di glicemia. Quando assunti a scopi terapeutici in compresse, iniezioni o per via topica (clismi e schiume), esercitano un formidabile effetto antinfiammatorio che può manifestarsi non solo a livello dell'intestino ma anche a distanza (ad esempio in caso di dolori articolari di origine infiammatoria). Una volta ottenuto l'effetto desiderato sul controllo dei sintomi, è necessaria una riduzione graduale del dosaggio per evitare una precoce ricomparsa dei sintomi e consentire una ripresa della funzione dei surreni. L'inibizione prolungata dei surreni può determinare nausea, astenia intensa o un'insufficiente risposta ad uno stress (ad es. in caso di infezione o dopo un intervento).

La lista degli effetti indesiderati di questi farmaci è particolarmente lunga e può essere distinta in effetti nel breve e lungo termine, di solito dipendenti dal dosaggio e durata della terapia, non sempre reversibili alla sospensione della terapia.

Effetti temporanei

- Aumento dell'appetito
- Viso a forma di "luna piena"
- Acne, irsutismo
- Aumento glicemia
- Ritenzione di sodio con edemi declivi
- Aumento pressione arteriosa
- Cambio di umore (euforia, depressione)
- Insonnia
- Ridotta resistenza alle infezioni

Effetti prolungati

- Decalcificazione delle ossa
- Miopia
- Diabete
- Necrosi testa del femore
- Glaucoma, cataratta

I cortisonici più usati (idrocortisone, prednisone e metilprednisolone) sono in generale farmaci di straordinaria utilità; il problema è di utilizzarli il minimo indispensabile, minimizzando gli effetti indesiderati. Qualora si verifichi la situazione di steroide-dipendenza, bisognerà cercare di introdurre quanto prima altri farmaci quali gli immunomodulatori (es. azatioprina). Per quanto riguarda invece gli effetti indesiderati, sono stati sviluppati una serie di “nuovi” cortisonici (budesonide, beclometasone dipropionato, ecc.) che hanno la caratteristica di essere più rapidamente eliminati dal fegato e pertanto determinano meno effetti collaterali sistemici. Al momento in Italia è disponibile il beclometasone in compresse (Clipper®), clismi (Topster®, Clipper®, Klostenal®), schiuma rettale (Topster®), supposte (Topster®) e la budesonide in compresse (Entocir®, Rafton®), per la quali sono disponibili maggiori studi ed evidenze. Entrambi questi farmaci comunque, seppure gravati di minori (non assenti) effetti collaterali, non sono utili per la terapia di mantenimento (vedi di seguito).

Methotrexate

E' un farmaco che determina un'attiva inibizione del sistema immunitario. In origine è stato usato in alcuni schemi di terapia, ad es. nei linfomi. Successivamente, l'uso a più bassi dosaggi si è rivelato utile in altre malattie croniche caratterizzate da un'abnorme attivazione del sistema immunitario come l'Artrite Reumatoide e la malattia di Crohn. Come l'azatioprina e la 6-Mercaptopurina, consente di sospendere o ridurre il fabbisogno di steroidi nei pazienti con steroide-dipendenza, e può essere utile nel mantenimento della remissione. Può essere somministrato per via intramuscolare (1 volta/settimana) o per bocca (ma è un po' meno attivo); di solito è usato in caso di intolleranza all'azatioprina, in quanto è più frequentemente gravato da effetti collaterali. Può determinare nausea, vomito, stomatiti e diarrea (a dosaggi più alti). Inoltre può ridurre il numero dei globuli bianchi e soprattutto determinare un danno epatico non sempre reversibile. E' necessario pertanto un controllo periodico continuo dell'emocromo e delle transaminasi. Non può essere usato in gravidanza.

Terapia – parte II

Farmaci Biologici

Infliximab

E' una delle più concrete novità nel campo della terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali e può determinare anche un cambio della strategia terapeutica. E' un anticorpo di origine animale (derivato dal topo di laboratorio) ma “umanizzato” al 75% con tecniche di ingegneria genetica, in grado di “bloccare” il TNF (letteralmente “fattore di necrosi tumorale”, ma in questo caso con i tumori non c'entra affatto). Il TNF è un importante mediatore dell'infiammazione, una molecola (detta citochina) prodotta dai linfociti, attivati a seguito di meccanismi non ben noti nel caso della malattia di Crohn. Questa sostanza però determina molti degli effetti negativi (anche a distanza) della cronica infiammazione dell'intestino. L'anticorpo è in grado di legarsi al TNF libero ed a quello legato alla membrana cellulare bloccandone l'attività. Dall'Aprile del 2000 questo farmaco è in commercio in Italia con il nome Remicade® per esclusivo uso ospedaliero nella

malattia di Crohn con fistole cutanee e comunque non rispondente alla terapia tradizionale. Si somministra per via endovenosa ed il suo effetto dopo una singola infusione si prolunga in media per circa 2 mesi. E' senza dubbio il farmaco più attivo nelle fistole, anche se alla scomparsa dell'effetto nel tempo le fistole tendono a riapparire. In generale è molto ben tollerato, salvo per la comparsa di possibili reazioni allergiche o a tipo ipersensibilità ritardata (come per i vaccini). Fino al 10% circa dei pazienti trattati possono sviluppare anticorpi contro il farmaco (per la sua natura biologica non completamente "umana"), e per questa ed altre ragioni il suo effetto sembra ridursi nella terapia prolungata a lungo termine. La segnalazione di casi di riaccensione di tubercolosi con conseguenze anche mortali, ha richiamato la necessità di escludere con attenzione (anamnesi, visita, Rx Torace e test alla tubercolina) questa eventualità prima di iniziare il trattamento. Tale precauzione era del resto ben nota comunque agli specialisti, anche nel caso dell'utilizzo di steroidi ed altri immuno-modulatori. Nel marzo 2006 è stato approvato in Italia l'utilizzo dell'infliximab anche per la cura della Rettocolite Ulcerosa, in particolare per i pazienti con malattia attiva moderata-severa resistenti alla terapia convenzionale. Altre molecole anti-TNF che agiscono con diversi meccanismi d'azione sono in avanzata fase di sperimentazione.

Adalimumab

Dal Novembre del 2007 è disponibile anche l'ADALINUMAB, nome commerciale HUMIRA® che sembra avere le stesse caratteristiche dell'Infliximab, con il vantaggio di poter essere somministrato per via sottocutanea direttamente dal paziente. Inoltre essendo totalmente umano, potrebbe evitare o ridurre le reazioni di tipo immunologico provocate dall'Infliximab (reazioni infusionali, auto-anticorpi, ecc.). Attualmente in Italia l'Humira può essere utilizzato solo nella m. di Crohn e non nella Colite Ulcerosa.

ALTRE TERAPIE

Nicotina

L'osservazione che la colite ulcerosa si presenta spesso alla sospensione del fumo, ha portato ad ipotizzare che la nicotina potesse avere un ruolo nella terapia. In effetti, alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di cerotti con liberazione transdermica di nicotina era più efficace del placebo, ma non in maniera superiore alla mesalazina. Non c'è pertanto nessuna buona ragione per suggerire di riprendere il fumo in questi pazienti

Probiotici

Più comunemente noti come "fermenti lattici", sono da tempo utilizzati per ripristinare la flora batterica intestinale dopo episodi di enteriti acute (batteriche o virali), soprattutto in campo pediatrico. Negli ultimi anni si sta valutando con più attenzione l'importanza di questa enorme quantità di batteri che convivono quasi in simbiosi soprattutto nel colon. Si stimano nell'ordine di 100.000 miliardi per unità di superficie, un numero impressionante addirittura superiore al numero delle stesse cellule dell'intestino. Nelle MICI è verosimile che questi batteri possano interagire con il sistema immunitario presente a livello della mucosa. Fino a poco tempo fa la maggior parte dei fermenti presenti sul mercato era

costituito da pochi ceppi batterici in quantità irrisorie. Più recentemente è stato introdotto un prodotto che presenta i 7 ceppi principali con una concentrazione di 300 miliardi di batteri per grammo (Yovis®). Un altro composto disponibile è il VSL # 3, frutto della ricerca italiana. Questo composto comprende 8 specie diversi di batteri con un contenuto di 450 miliardi di batteri per bustina. Questo composto, somministrato ad alte dosi (fino a 6 g al giorno), per periodi adeguati (da 15 a 60 gg.), ha modificato in maniera sostanziale le caratteristiche della flora intestinale. Soprattutto in Italia, ma più recentemente anche da parte di altri ricercatori nel mondo, è stata dimostrata l'utilità di questa terapia con elevati dosaggi e per periodi molto prolungati nella prevenzione e nella terapia delle pouchiti. Altra possibile indicazione è la terapia di mantenimento dei pazienti con colite ulcerosa intolleranti alla mesalazina. L'uso nella m. di Crohn è ancora motivo di studio. L'interesse per questa terapia è ovviamente quello di evitare o ridurre l'uso dell'assunzione dei farmaci. E questi studi hanno senz'altro aperto un capitolo completamente nuovo nella terapia di queste malattie; sono in corso numerosi studi con trattamenti sequenziali antibiotici - probiotici o trattamenti in associazione con mesalazina e steroidi. Al momento non è possibile predire con certezza il ruolo che i probiotici avranno nella terapia; sono generalmente innocui e molto ben tollerati. D'altra parte i risultati degli studi in corso sono necessari per documentare con precisione i possibili campi clinici di applicazione. Al momento una limitazione sostanziale nell'uso è il costo della terapia, non essendo a carico del SSN. Va infine ricordato che la maggior parte dei dati esistenti riguarda l'uso del VSL#3; questi risultati non possono essere direttamente "trasferiti" usando composti con diverse caratteristiche e diverse quantità di batteri.

Supporto nutrizionale

Nelle MICI si verifica di solito una cronica perdita (anche solo microscopica) di sangue dalle aree d'intestino infiammate. Questo determina spesso una situazione di carenza di ferro (costituente essenziale dell'emoglobina) che può essere ancora più marcata nel sesso femminile (a causa delle perdite mensili) e determinare una situazione di anemia. E' necessaria pertanto una verifica periodica del livello di emoglobina (emocromo), dei livelli sierici di ferro (sideremia) e dei depositi di ferro (ferritina). In caso di carenza è necessaria l'assunzione di ferro per bocca o per via endovenosa. Sono sconsigliabili le iniezioni intramuscolari perché dolorose, scarsamente assorbite e perché inoltre determinano fastidiosi "tatuaggi". Le formulazioni di ferro per bocca possono determinare spesso intolleranza gastrica (dolori, nausea) e talora possono indurre diarrea. Nel primo caso si consiglia di assumere composti a base di ferro che possono essere assunti dopo il pasto (es. Ferrograd®). In caso di scarso assorbimento o marcata intolleranza è indispensabile la somministrazione endovenosa che deve essere molto lenta e può indurre reazioni allergiche.

Supplementi di vitamina B₁₂ sono necessari solo in caso di resezioni molto estese dell'intestino tenue. Viceversa sono indispensabili supplementi di acido folico durante terapia con salazopirina, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate e nel caso di precedenti episodi trombotici.

Quando è possibile una normale alimentazione, sufficientemente variata, non sono indispensabili supplementi di vitamine o oligoelementi (zinco, rame, selenio ecc.). Viceversa, dopo resezioni molto estese dell'intestino tenue o marcata iporessia (scarso appetito) è utile il supplemento con integratori nutrizionali per i quali è necessaria un'adeguata informazione specialistica (quelli del supermercato non vanno bene).

In caso di riscontro di osteoporosi è senz'altro opportuna l'aggiunta di supplementi di calcio e vitamina D. Nei casi più gravi e resistenti è necessaria una valutazione specialistica per l'utilizzo di farmaci specifici come i difosfonati.

Vari

Negli ultimi vent'anni c'è stato un fermento senza precedenti nella terapia delle MICI grazie all'interesse dei ricercatori ed alle diverse e nuove tecnologie farmaceutiche, ad es. di ingegneria genetica. Sono in corso di studio e di validazione un'ampia serie di farmaci. Questo processo richiede a volte diversi anni perché si possano confrontare i dati ottenuti in diversi centri. Spesso alcuni studi non danno sufficienti garanzie di correttezza scientifica, e ancora gli entusiasmi iniziali che ogni nuovo farmaco accende sono talvolta destinati nel tempo ad essere più temperati. Qui di seguito sono appena accennati alcuni dei farmaci in corso di studio; per tutti, pur essendoci già degli studi pubblicati, non c'è ancora evidenza che possano essere usati in maniera estensiva. In alcuni casi si tratta di farmaci anche potenzialmente tossici, per cui è necessario l'utilizzo solo in centri di elevata competenza, in attesa di valutare quale potrà essere la loro esatta collocazione nell'armamentario della terapia di queste malattie.

Il **Tacrolimus** (FK-506) è un farmaco tuttora molto utile nel campo della terapia anti-rigetto dopo il trapianto. Ha un meccanismo d'azione simile a quello della ciclosporina e minori effetti collaterali. E' comunque necessario, come per la ciclosporina, un periodico controllo dei valori sierici che è eseguibile solo in pochi centri in Italia (di solito dove si eseguono trapianti), perché in caso di sovradosaggio può verificarsi un danno renale. Sono stati pubblicati alcuni studi iniziali in pazienti con malattia di Crohn che non avevano riposto alla terapia tradizionale con risultati promettenti, soprattutto nel controllo delle fistole. Il farmaco però non è utilizzabile nel lungo termine.

La **Talidomide** è un farmaco tristemente noto per i suoi effetti teratogeni (bambini focomelici) in gravidanza. Dopo essere stato per anni abbandonato, sono stati pubblicati alcuni studi sul suo utilizzo nei pazienti con malattia di Crohn per il suo effetto di riduzione dei livelli di TNF. Pur avendo dimostrato una qualche utilità, solleva perplessità la possibilità che possa determinare un danno irreversibile dei nervi periferici (neuropatia), quando somministrato in maniera cronica. Non va inoltre dimenticato il rischio di un inatteso concepimento durante la terapia. Sono allo studio altri farmaci analoghi e potenzialmente meno tossici.

Il **Micofenolato mofetile** è un farmaco simile all'azatioprina e con una maggiore rapidità d'azione. Potrebbe essere potenzialmente utile nei pazienti resistenti o intolleranti agli immuno-modulatori tradizionali. Ha un discreto profilo di sicurezza ma un elevato costo. Sono stati trattati finora solo pochi pazienti, con un'efficacia pari o appena superiore a quella dell'azatioprina.

La sorprendente efficacia dell'infliximab ha stimolato un grande interesse nel campo della cosiddetta **terapia biologica**, l'utilizzo cioè di farmaci che più selettivamente intervengono nei meccanismi dell'infiammazione. Sono in fase di studio nuovi antagonisti del TNF con diversi meccanismi di azione, anticorpi contro alcune molecole dette di adesione (ICAM), anticorpi contro l'interleuchina 12 e 18 (altri mediatori dell'infiammazione simili al TNF), ed infine l'utilizzo di analoghi dell'interleuchina 10 e 11 dotati di azione antinfiammatoria. Ci

vorrà ancora del tempo per conoscere le potenzialità e gli eventuali problemi di questa nuova generazione di farmaci.

Un cenno a parte meritano gli acidi grassi Omega 3 ($\omega 3$) e quelli a catena corta. A rigore, non si tratta di farmaci in senso stretto; sono noti ormai da diversi anni, ma il loro ruolo non è ancora del tutto definito.

Gli **Acidi grassi $\omega 3$** , acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), derivati dall'olio dei pesci dei mari freddi del Nord, hanno dimostrato, in modelli animali, il loro potenziale effetto antinfiammatorio con riduzione della produzione di prostaglandine ed altri mediatori dell'infiammazione. Il loro utilizzo nell'uomo sembrerebbe ridurre la produzione di TNF ed alcune citochine. Il loro uso è stato a lungo frenato dalla scarsa palatabilità per l'intenso odore (a tipo "pesce marcio"), che rimaneva anche nell'alito dei pazienti. Questo problema però è stato superato con un nuovo prodotto che oltre a contenere un'elevata concentrazione di EPA e DHA è anche formulato in capsule gastroresistenti (Triolip® 1000). Potrebbero avere un ruolo come terapia, ad es. in aggiunta alla mesalazina, o magari da soli nel mantenimento della remissione sia nella colite ulcerosa che nella malattia di Crohn. Pur essendo del tutto innocui, mancano al momento studi conclusivi che definiscano il loro ruolo.

Gli **Acidi grassi a catena corta** (essenzialmente l'ac. butirrico) rappresentano il principale nutriente per le cellule epiteliali del colon. Sono stati usati in formulazioni topiche soprattutto in pazienti con colite ulcerosa distale, refrattaria alla terapia tradizionale, con risultati contrastanti. Da alcuni mesi sono disponibili in Italia con formulazione orale (Sobutir® e Zacol MMX ®) e possono essere utilizzati in associazione alla terapia tradizionale nelle fasi di riacutizzazione.

La **Leucocitafesi** è una metodologia già usata per altre malattie auto-immuni (es. artrite reumatoide). Consiste nella filtrazione del sangue con un'apparecchiatura specifica, con rimozione dei globuli bianchi "attivati" a causa della malattia, che determinano la produzione di sostanza (citochine) con effetto pro-infiammatorio. Nel caso delle MICI ci sono una serie di esperienze nella Colite Ulcerosa e nel m. di Crohn eseguite soprattutto in Giappone (dove sono stati sviluppati questi particolari filtri). La terapia è ovviamente non mirata alla causa della malattia, ma potrebbe trovare un'indicazione nel caso di fallimento della terapia tradizionale o per limitare l'uso di farmaci più tossici. La procedura ha un elevato costo e deve essere necessariamente eseguita e ripetuta in ospedale, ogni settimana o ad intervalli più lunghi secondo i casi. E' di solito ben tollerata e potrebbe essere eseguita in ogni ospedale con esperienza di emodialisi o plasmaferesi. Tuttavia il costo e la mancanza di dati di confronto con altre terapie, suggerisce al momento l'uso solo all'interno di studi controllati.

Una serie di segnalazioni aneddotiche di pazienti con m. di Crohn trattati con **trapianto di midollo** a causa di malattie ematologiche quali linfomi e leucemie, ha riportato il netto miglioramento dei sintomi della m. di Crohn. Più recentemente anche nel caso di altre malattie autoimmuni è stata eseguita il trapianto autologo di midollo. Evidentemente si tratta di una soluzione estrema, che potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con malattia cronicamente attiva non responsivi o intolleranti a tutte le altre opzioni terapeutiche. Non va dimenticato che il rischio di infezioni opportunistiche a seguito di questa terapia determina un rischio consistente di mortalità. E' un corso uno studio multicentrico Europeo a cui hanno aderito anche alcuni centri italiani.