

Emilia Romagna – Marche -Toscana Corso Interregionale A.I.G.O.

Hotel Sporting RIMINI 11-12 Febbraio 2022



Dr.ssa Elisa Triboli
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Asl Toscana Centro

Io prescrivo, tu assumi?

Terapia cronica e compliance: l'esempio della mesalazina

Il ruolo della mesalazina in IBD (*ECCO*)

Induzione remissione in forme di CU lievi moderate con terapia orale



Recommendation 1

We recommend 5-aminosalicylates at a dose of ≥ 2 g/day [d] to induce remission in patients with mildly-to-moderately active UC [strong recommendation; quality of evidence low]

Induzione remissione forme distali attive con terapia topica



Recommendation 2

We recommend topical [rectal] 5-ASA at a dose of ≥ 1 g/d for the induction of remission in active distal colitis [strong recommendation, low-quality evidence]

Induzione remissione in forme sinistre con terapia combinata orale e topica



Recommendation 3

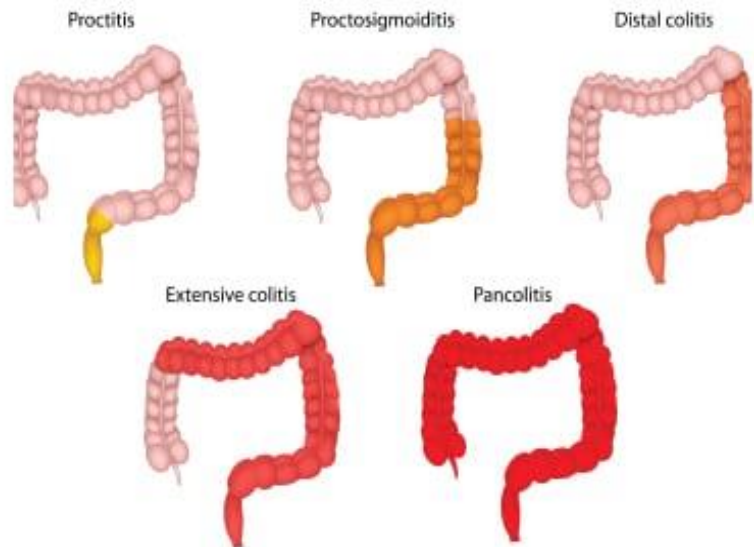
We suggest the use of oral 5-ASA [≥ 2 g/d] combined with topical [rectal] 5-ASA over oral 5-ASA monotherapy for induction of remission in adult patients with active UC of at least rectosigmoid extent [weak recommendation; very low-quality evidence]

Il ruolo della mesalazina in IBD (*ECCO*)

Recommendation 8

We recommend the use of oral 5-ASA at a dose ≥ 2 g/day for maintenance of remission in UC patients [strong recommendation; very low quality of evidence]

TYPES OF ULCERATIVE COLITIS

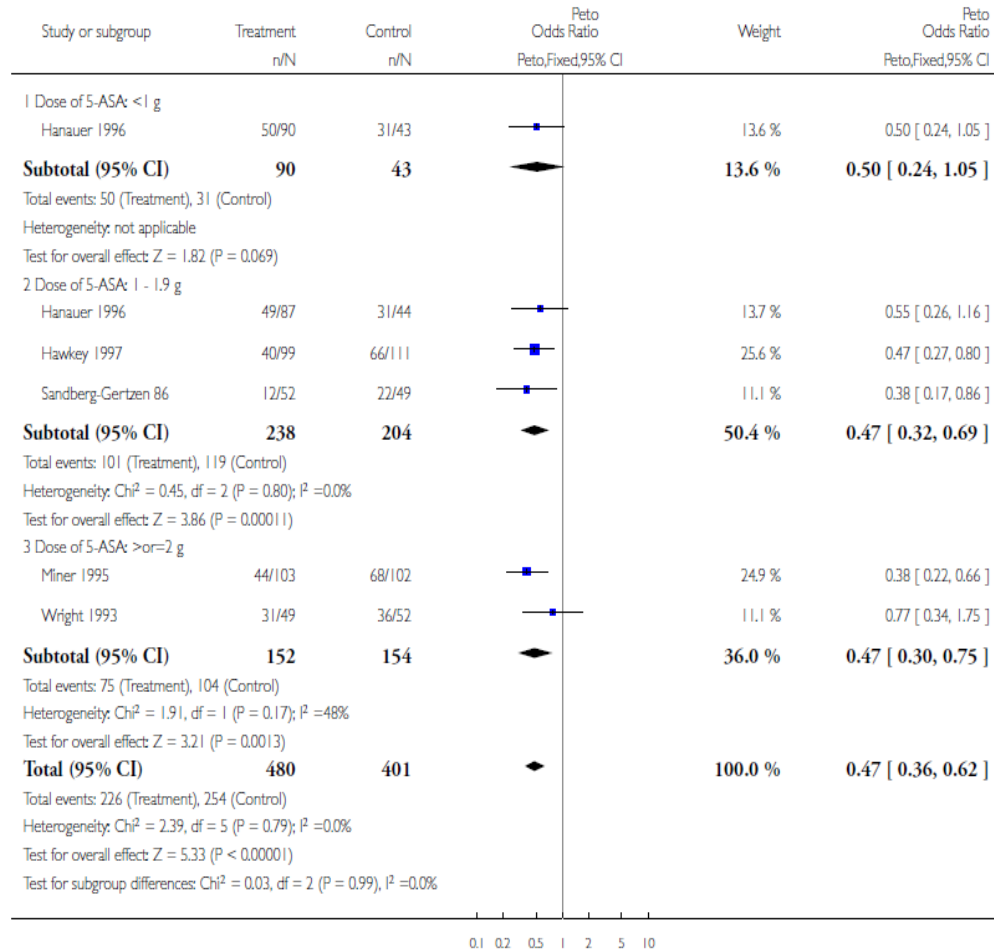


Orale: mesalazina 800 mg
mesalazina 500 mg
mesalazina 400 mg
mesalazina MMX 1200 mg



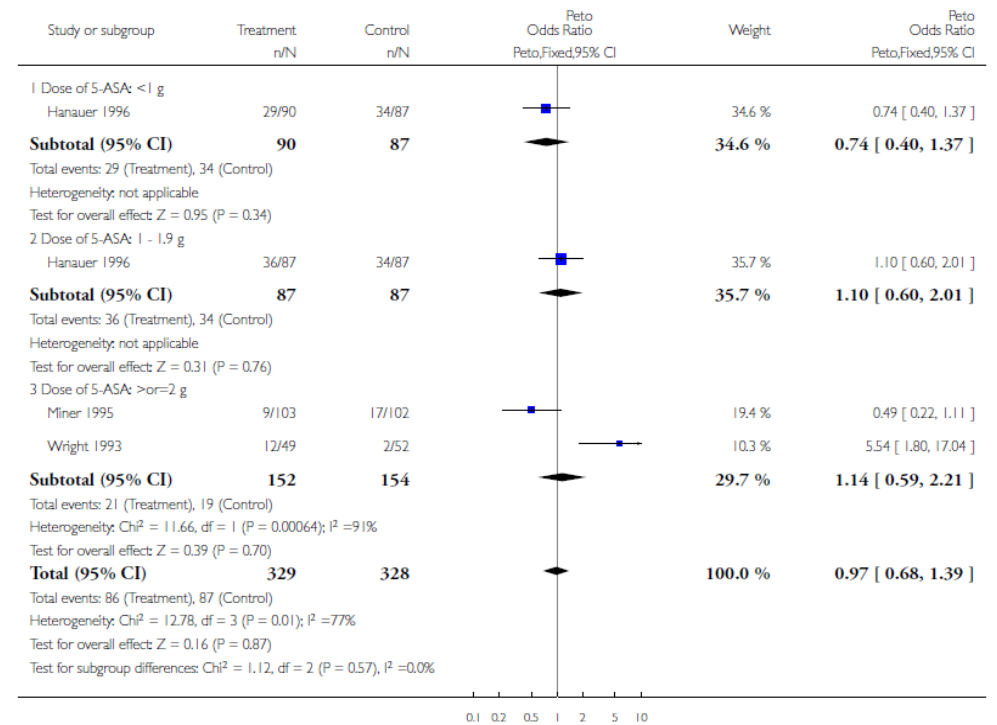
Topica: sospensione (2 mg, 4 mg),
gel, granulato, schiuma, supposta (500 mg, 1000 mg)

5ASA più efficace nel mantenimento della remissione rispetto al placebo (OR 0,47, 95% CI:0,36-0,62-NNT6)



Simili effetti collaterali (gastrointestinali, dolori muscolari, cefalea)

< 2%

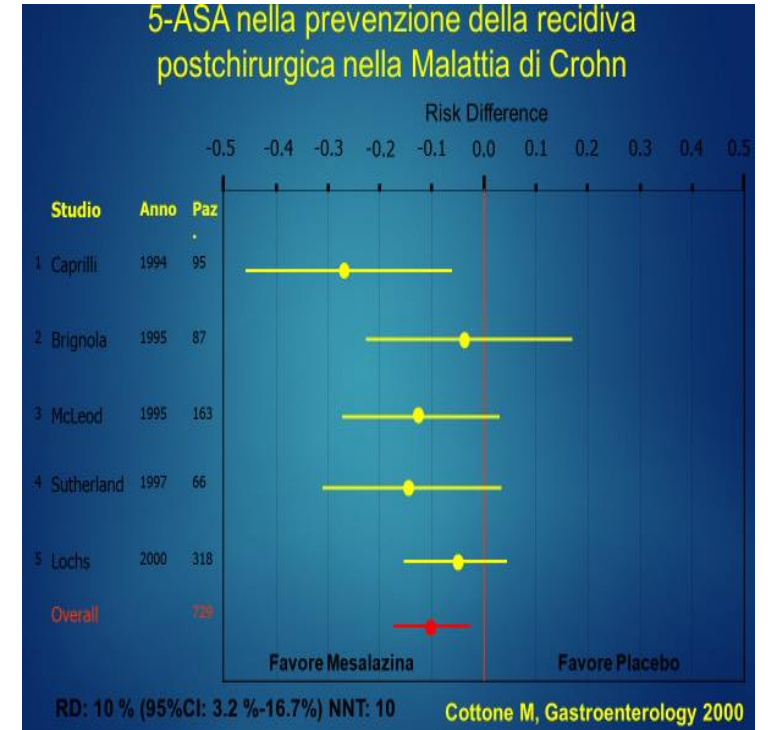


Mesalazina e MC

Scarse e non univoche evidenze di efficacia nella malattia di Crohn ad attività lieve-moderata (maggiori evidenze ad alti dosaggi)

Nessuna evidenza di efficacia nel mantenimento della remissione clinica indotta farmacologicamente

Possibile modesto beneficio nella prevenzione della recidiva post chirurgica



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI			
1.1.15-ASA vs. Placebo									
Wenckert 1978	4	32	5	34	2.0%	0.05	[0.25, 2.00]	1978	
Caprilli 1994	3	47	10	48	2.0%	0.31	[0.09, 1.04]	1994	
McLeod 1995	27	87	31	76	9.7%	0.76	[0.50, 1.15]	1995	
Brignola 1995	7	43	10	42	3.6%	0.68	[0.29, 1.63]	1995	
Lochs 2000	36	152	50	166	10.8%	0.79	[0.54, 1.14]	2000	
Hanauer 2004	23	40	33	44	12.1%	0.77	[0.56, 1.05]	2004	
Subtotal (95% CI)		401		410	40.3%	0.75	[0.62, 0.91]		
Total events	100		139						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.26, df = 5 (P = 0.81); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)									

CCR e IBD: RUOLO PROFILATTICO DELLA MESALAZINA?

- CCR 10-15% di tutti i decessi in pazienti con MICI *Munkholm, 2003*
- Si manifesta <10-20 anni prima rispetto alla popolazione generale (età media 43 anni) *Eaden et al, 2001*
- Maggiore possibilità di sviluppare carcinomi sincroni nei soggetti con CU rispetto a CCR sporadico *Mayer et al, 1999*

Fattori di rischio:

- Durata di malattia >10 anni
- Estensione pancolica di malattia (o colite di Crohn plurisegmentaria)
- Esordio precoce (< 20 anni)
- Storia di attività di malattia
- Pseudopolipi O.R. 2.5, 95%CI: 1.4-46; Velayos, 2006
- **Associazione con CSP** O.R. 6.9, 95%CI: 1.2-40.0, Jess, 2007
- **Familiarità per CCR** O.R. 5.0, 95%CI: 1.10-22.82, Eaden, 2000

La tendenza alla riduzione di incidenza di CCR in IBD osservata negli ultimi 40 anni suggerisce un ruolo protettivo della mesalazina

Coesistenza di displasia e CCR: 42%
nella HGD *Itzkowitz, Gastroenterology*
2004

Probabilità 12 volte maggiore di
evolvere verso una lesione più
avanzata (OR 11.9, 95%CI: 5.2-
27.0)

RR displasia/CCR
significativamente ridotto in
pazienti aderenti a terapia
→ associazione protettiva 5ASA
(OR 0.51, 95% CI 0,37-0,69)

Effect of 5-ASA use on CRC and dysplasia risk Metaanalysis of observational studies

9 studi (3 coorte/6 caso-controllo)

334 casi di CCR; 140 casi di displasia; 1932 soggetti

Outcomes	pooled O.R.	95% CI
CCR		
- Dato complessivo	0.51	0.37 – 0.69
- 5-ASA \geq 1.2 g/die	0.23	0.10 – 0.52
CRC/displasia	0.51	0.37 – 0.69
Displasia *	1.18	0.41 – 3.43

Velayos S. *Am J Gastroenterol*, 2005

Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease

Cancro

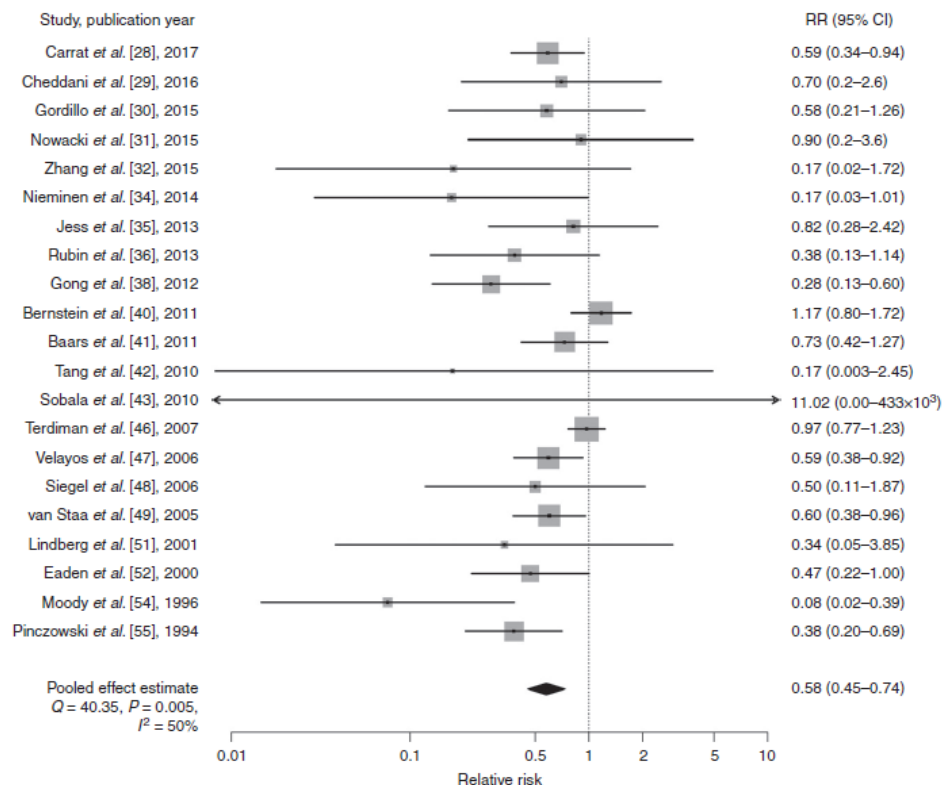


Figure 3 | Forest plot for colorectal cancer: results from individual studies and meta-analysis. *Footnote:* The RR and 95% CI for each study are displayed on a logarithmic scale. Pooled effect estimate is from a random-effect model.

OR 0.58 (95%CI 0.45-0.74)

Displasia

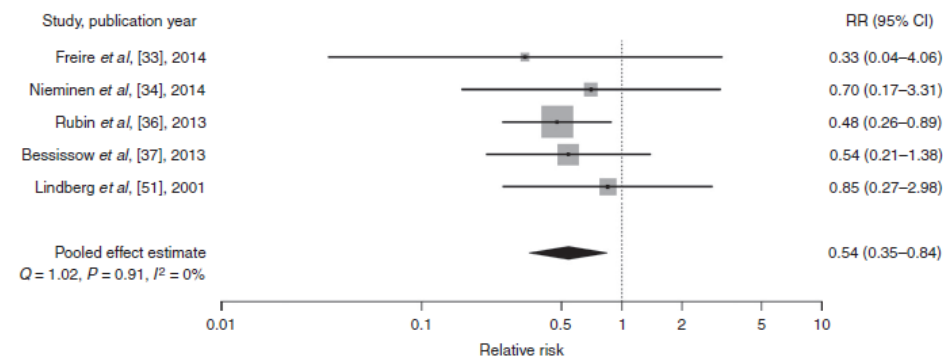


Figure 4 | Forest plot for colorectal dysplasia: results from individual studies and meta-analysis. *Footnote:* The RR and 95% CI for each study are displayed on a logarithmic scale. Pooled effect estimate is from a random-effect model.

OR 0.54 (95%CI 0.35-0,84)

TERAPIA CON MESALAZINA: LUCI E OMBRE

PRO

Ottimo profilo di sicurezza

Buona efficacia clinica in contesti specifici

Efficacia chemioprolattica per il CCR



CONTRO

Efficacia complessiva limitata

Necessità di utilizzare alti dosaggi

Necessità di una terapia lunga e fastidiosa per il paziente (numerosa compresse in più, somministrazioni giornaliere, formulazioni topiche)

5ASA E COMPLIANCE: REAL LIFE

REGIMI TERAPEUTICI «IMPEGNATIVI» IN FASE DI REMISSIONE



RIDUZIONE DELLA QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE



PERDITA DI ADERENZA(40-60%)



RIACUTIZZAZIONE?

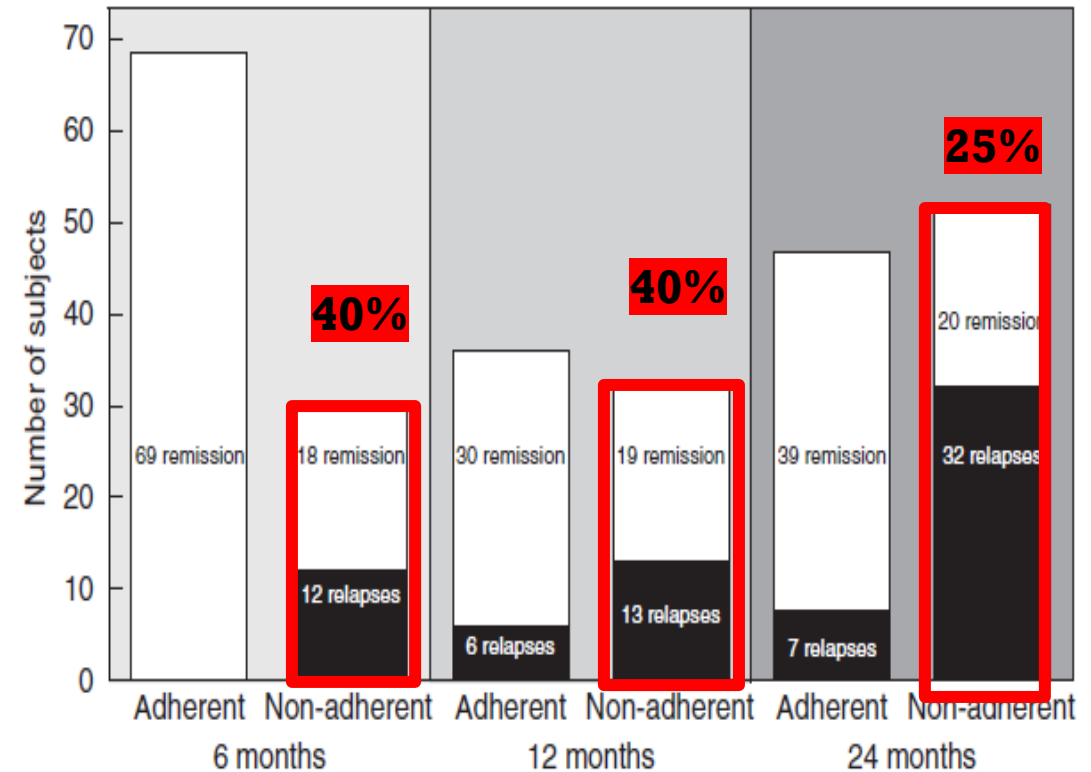


Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares

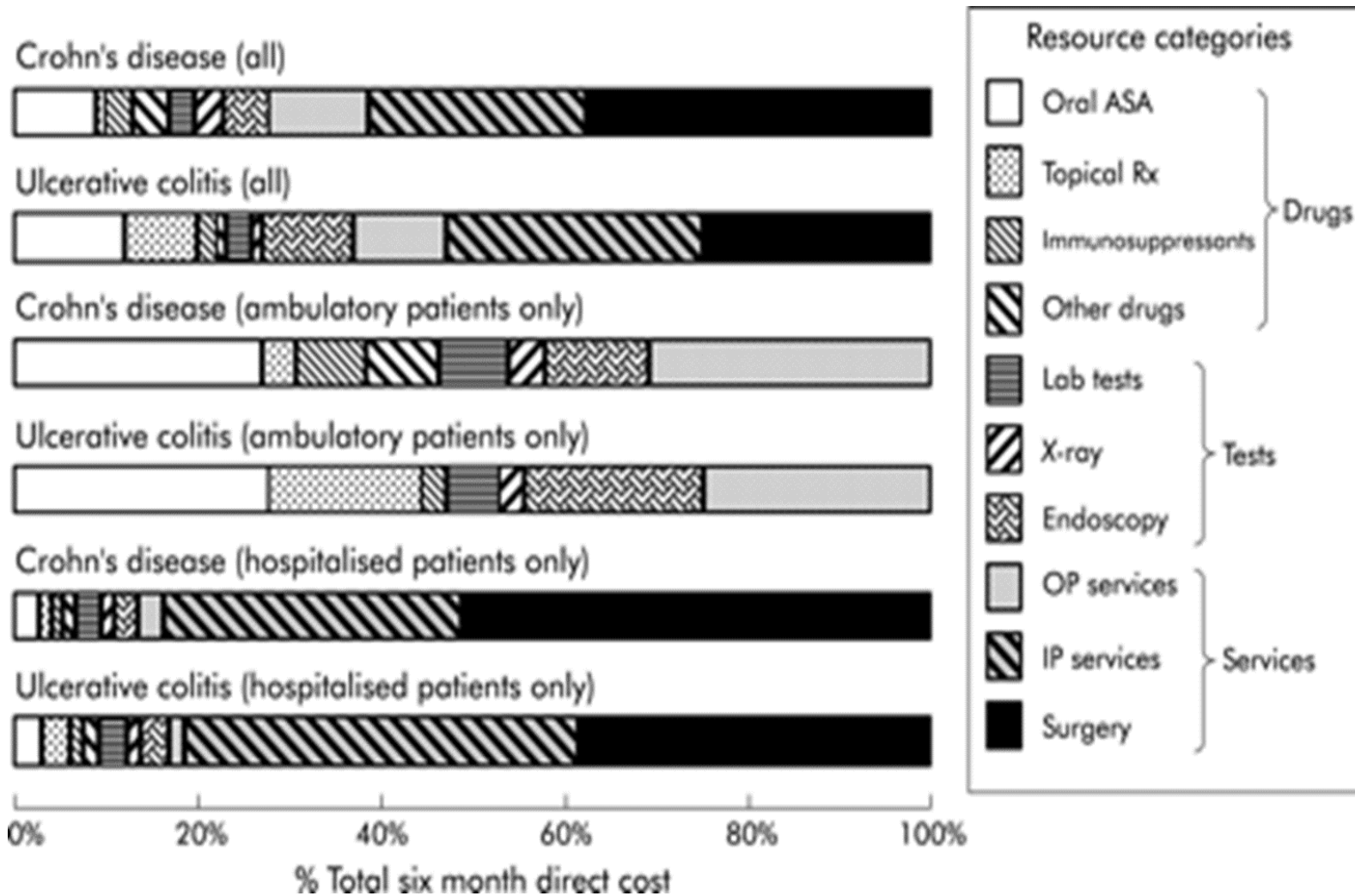
Kahn's court: studio prospettico, 99 pz CU 5ASA

252 P. D. R. HIGGINS *et al.*

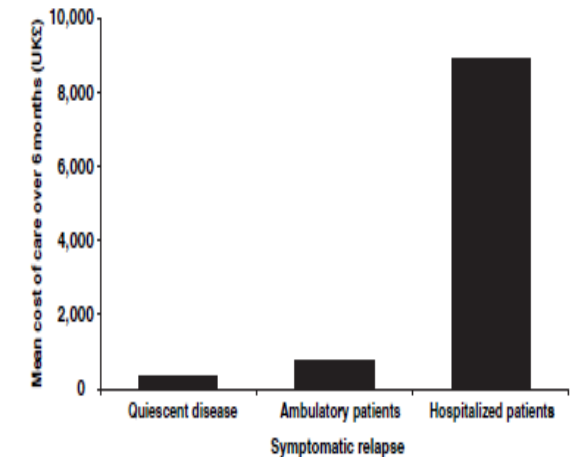
- ❑ Aderenza: assunzione > 80% dose prescritta
- ❑ Follow up a 6,12,24 mesi
- ❑ 82% delle ricorrenze associato a non aderenza
- ❑ Pazienti aderenti hanno una chance di mantenere la remissione del 89% (vs non aderenti →39%,Hazard Ratio 5.5)



Impatto della non aderenza sui costi sanitari



+++
 costi personali per il
 paziente (perdita di giorni
 di lavoro per gestione
 delle riacutizzazioni)



Costo medio pz CU 6 mesi :remissione £359, Relapse ambulatoriale £756, Ospedalizzazione £8,861

FATTORI DI RISCHIO DI NON ADERENZA

Non modificabili:

- Età giovane
- Sesso maschile (OR 2.1)
- Livello culturale e stato sociale (caregivers), lavoro full time
- Malattia sinistra (bassa compliance alla terapia topica)
- Uso concomitante di immunomodulatori
- Pregressi eventi avversi attribuiti al farmaco
- Recente decorso della malattia (riacutizzazione o estensione)
- Comorbilità

FATTORI DI RISCHIO DI NON ADERENZA

Modificabili

- Problemi nell'approvvigionamento dei farmaci, costi aggiuntivi
- Disturbi dell'umore
- Dispositivi di monitoraggio
- **Rapporto medico-paziente**
- **Ottimizzazione del dosaggio**

COME MIGLIORARE L'ADERENZA:

COMUNICAZIONE MEDICO-PAZIENTE

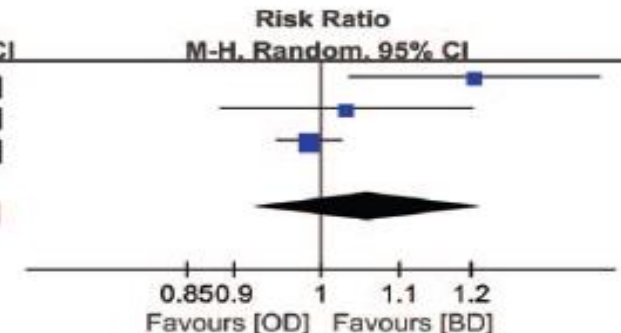
- Varie ragioni portano alla non aderenza, dalla preoccupazione per effetti collaterali alla convinzione che la terapia di mantenimento non sia necessaria in periodi di quiescenza
- Caratteristiche psicosociali del paziente (non aderenza «intenzionale» per discordanza col medico o convinzioni personali, sfiducia causata da malattia lunga e imprevedibile richiedente spesso regimi terapeutici nuovi e complessi)
- L'adesione può essere incoraggiata da una comunicazione aperta tra medico e paziente
- Ai pazienti dovrebbe essere concesso il tempo necessario per porre domande e discutere le proprie preoccupazioni
- Il medico deve utilizzare un tono appropriato e non sotto o sovrastimare il livello di comprensione del paziente

COME MIGLIORARE L'ADERENZA:

OTTIMIZZAZIONE DEL REGIME TERAPEUTICO: MONOSOMMINISTRAZIONE

- La semplificazione del regime terapeutico con riduzione delle somministrazioni porta ad aumento dell'aderenza (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, osteoporosi, HIV)
- Non differenze tra OD e BD in termini di remissione clinica ed endoscopica (RR 1.06, 95 % CI 0,92-1,21, p =0,42) *Zheng et Al, 2009*

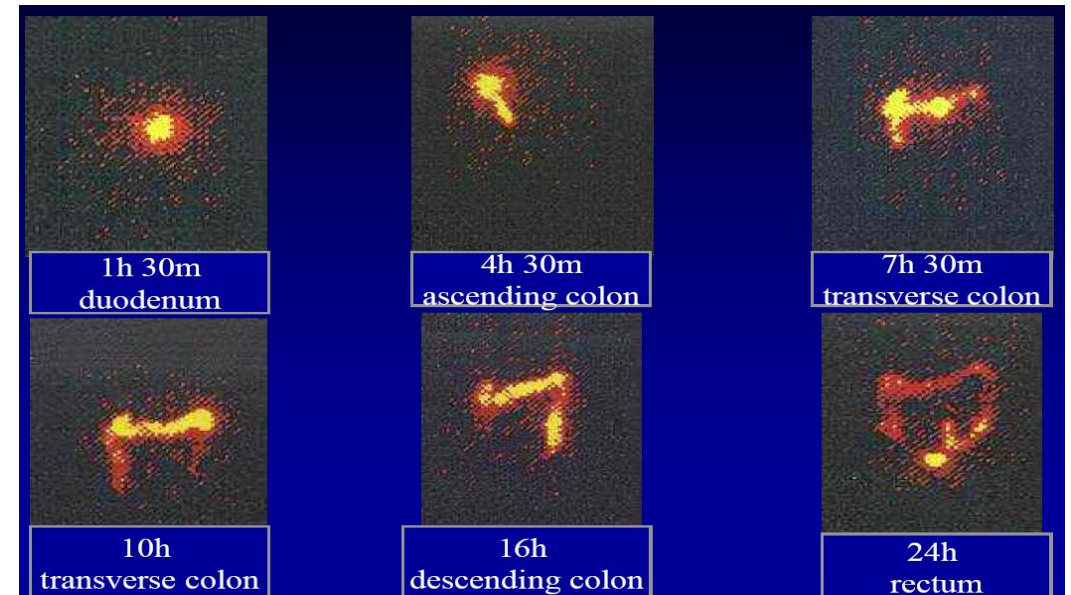
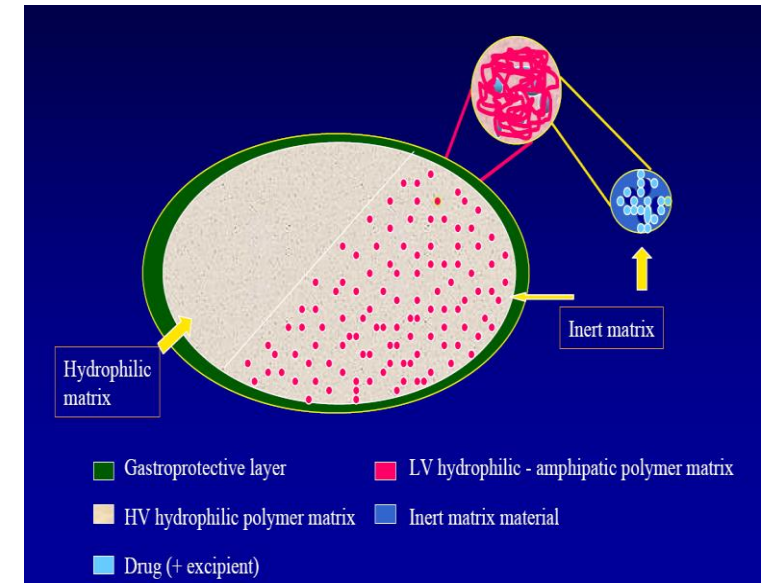
Study or Subgroup	OD		BD		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random	95% CI
D'Haens 2012	124	175	110	187	28.6%	1.20	[1.03, 1.40]
Prantera 2009	106	156	110	167	28.6%	1.03	[0.88, 1.20]
Sandborn 2010	428	473	435	474	42.8%	0.99	[0.95, 1.03]
Total (95% CI)		804		828	100.0%	1.06	[0.92, 1.21]
Total events	658		655				
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 8.57, df = 2 (P = 0.01); I ² = 77%							
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)							



- Non differenze significative in termini di incidenza di AE nei 2 gruppi (RR 1,05, 95% CI 0,94-1,16, p= 0,39) *Zheng et Al, 2009*

LA MESALAZINA MMX

- Preparato ad alto dosaggio di 5ASA (1,2 g)
- Compresse rivestite da un film polimerico gastroresistente che inizia a sciogliersi a $\text{pH} > 7$ (ileo terminale)
- Rilascio lento e graduale in tutto il colon
- Monosommistrazione giornaliera
- Vantaggio nelle forme sinistre con maggiore frequenza di flare (ridotta compliance alla terapia topica)



CONCLUSIONI

- Il 5ASA rappresenta ancora oggi il farmaco di prima scelta per l'induzione ed il mantenimento delle forme di colite ulcerosa lieve moderata
- Benchè sussistano dubbi su una reale efficacia di una terapia di mantenimento prolungata, il suo ruolo chemioprolattico verso CCR può indirizzare verso il trattamento a lungo termine
- La mancata aderenza al trattamento aumenta in maniera significativa il rischio di recidive sintomatiche con riduzione della qualità di vita ed incremento dei costi sociali e personali

CONCLUSIONI

- Schemi di trattamento in un'unica somministrazione del farmaco si sono dimostrati ugualmente efficaci nel trattamento della CU rispetto agli schemi standard
- Mesalazina MMX in monosomministrazione, consentendo un rilascio graduale su tutto il colon compresa la porzione distale, migliora la compliance nelle forme sinistre (bassa aderenza alla terapia topica)
- L'aderenza può essere incoraggiata da un rapporto diretto medico paziente concedendo il tempo necessario per rispondere a dubbi e preoccupazioni e sottolineare il beneficio di una terapia cronica nei confronti dell'outcome della patologia



Dr.ssa Elisa Triboli
Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva
Asl Toscana Centro (Firenze)