

# Linee-guida per la gestione delle IBD nell'adulto

## Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults

*M J Carter, A J Lobo and S P L Travis Gut.2004;53; 1-16*

### 1) COLITE ULCEROSA

#### Raccomandazioni per il trattamento della colite ulcerosa attiva distale o estesa

- La mesalazina (2.4 gr/die) e la balsalazide (6.75 gr/die) per os sono una efficace terapia di prima linea (grado A)
- La olsalazina 1.5-3 gr/die è gravata da una maggior incidenza di diarrea nei pazienti con pancolite ed è preferibile riservarla a pazienti con colite sinistra o intolleranti ad altre formulazioni di 5-ASA
- La salazopirina ha una maggior incidenza di effetti collaterali rispetto agli altri salicilati (grado A) ma può essere la terapia di scelta in alcuni sottogruppi selezionati (es pazienti con artropatia)
- Il prednisolone, 40 mg/die (*NB o predisone allo stesso dosaggio*) è appropriato nei pazienti in cui è necessaria una risposta rapida o in caso di fallimento del trattamento con salicilati
- Il dosaggio del prednisolone va ridotto gradualmente in base alla gravità dei sintomi o all'entità della risposta nell'arco di almeno 8 settimane per evitare ricadute precoci (grado C)
- Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi è sconsigliato. I pazienti con attività cronica devono essere trattati con azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die o 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die (grado A)
- La aggiunta della terapia topica può essere utile nei pazienti con sintomi "bassi" (grado B)
- La ciclosporina può essere efficace in caso di colite ulcerosa severa steroideo-refrattaria (grado A)

#### Raccomandazioni per il trattamento della sola colite ulcerosa attiva distale

- La mesalazina topica (1 gr/die in forma appropriata alla estensione della malattia) in associazione con mesalazina (2.4 gr/die) balsalazide (6.75 gr/die) od olsalazina (1.5-3 gr/die) per os è una efficace terapia di prima linea (grado A)
- I corticosteroidi topici sono meno efficaci della mesalazina topica e vanno considerati una terapia di seconda linea nei pazienti intolleranti o refrattari (grado A)
- I pazienti refrattari alle terapie di cui sopra vanno trattati con prednisolone 40 mg/die; la terapia topica può essere mantenuta come aggiunta (grado A)
- Il dosaggio del prednisolone va ridotto gradualmente in base alla gravità dei sintomi o all'entità della risposta nell'arco di almeno 8 settimane per evitare ricadute precoci (grado C)
- La salazopirina ha una maggior incidenza di effetti collaterali rispetto agli altri salicilati (grado A) ma può essere la terapia di scelta in alcuni sottogruppi selezionati (es pazienti con artropatia)
- Il trattamento con mesalazina solo orale o solo topica è efficace, ma meno della terapia combinata (grado B)
- In caso di stipsi "prossimale" vanno associati lassativi "di massa" (grado B)

### Raccomandazioni per il trattamento della colite ulcerosa severa

- Valutazione congiunta medico-chirurgica; valutazione quotidiana di dolorabilità e resistenza addominale
- Registrazione dei parametri vitali 4 volte al giorno o più spesso in caso di deterioramento
- Monitoraggio del numero e delle caratteristiche dei movimenti d'alvo
- Valutazione ogni 24-48 ore di emocromo PCR elettroliti albumina e test epatici
- Rx addome s.m.c. quotidiana in caso di distensione addominale alla prima valutazione, o comunque al minimo sospetto
- Infusione di acqua ed elettroliti secondo necessità, trasfusioni se Hb < 10 gr/dl
- Profilassi antitrombotica con eparina
- Nutrizione artificiale (entrale o parenterale) in caso di denutrizione
- In caso di stipsi "prossimale" vanno associati lassativi "di massa" (grado B)
- Terapia steroidea e.v, con idrocortisone 400 mg o metilprednisolone 60 mg; dosi maggiori non sono più efficaci ma dosi minori sono meno efficaci (grado A)
- Evitare fattori precipitanti il megacolon tossico come anticolinergici oppiacei FANS e antidiarroici (grado B)
- Terapia topica con steroidi o mesalazina se tollerata, pur in assenza di chiare prove di efficacia (grado C)
- Antibiotici e.v. solo in caso di sospetto di infezione o subito prima dell'intervento chirurgico (grado C)
- In caso di megacolon tossico (diametro del colon > 5.5 cm o del cieco > 9 cm) valutazione chirurgica immediata; in alcuni pazienti selezionati con modesta dilatazione è possibile una vigile attesa ma ogni segno di deterioramento clinico radiologico o bioumorale rende necessario l'intervento immediato (grado C)
- Rivalutazione al terzo giorno di trattamento intensivo: > 8 movimenti d'alvo/die o PCR > 45 mg/l al terzo giorno si associano a necessità di chirurgia nell'85% dei casi; proseguire la terapia steroidea per più di 7-10 giorni non è di nessun beneficio (grado B)
- In caso di mancato miglioramento a tre giorni le opzioni da considerare sono ciclosporina e.v. ed intervento chirurgico (grado A). Dopo remissione indotta da ciclosporina prosecuzione per via orale per 3-6 mesi (grado B).
- La ciclosporina e.v. è altrettanto efficace dello steroide ma con maggiori effetti collaterali per cui va riservata come terapia di seconda linea (grado A)

### Raccomandazioni per il trattamento della colite ulcerosa in remissione

- La mesalazina (1-2 gr/die) e la balsalazide (2.5 gr/die) per os sono da considerare la terapia di prima linea (grado A)
- La olsalazina 1.5-3 gr/die è gravata da una maggior incidenza di diarrea nei pazienti con pancolite ed è preferibile riservarla a pazienti con colite sinistra o intolleranti ad altre formulazioni di 5-ASA
- La salazopirina 2-4 gr/die ha una maggior incidenza di effetti collaterali rispetto agli altri salicilati (grado A) ma può essere la terapia di scelta in alcuni sottogruppi selezionati (es pazienti con artropatia)
- La mesalazina topica (1 gr/die) può essere utilizzata con pazienti con malattia distale (associata o no a mesalazina orale), ma la compliance è minore (grado A)
- Tutti i salicilati sono associati ad un basso rischio di nefrotossicità che è maggiore in caso di nefropatia preesistente. E' prudente eseguire controlli annuali della creatinina anche se la loro utilità non è dimostrata. In caso di peggioramento della funzione renale i salicilati vanno sospesi (grado C)
- La terapia di mantenimento è raccomandabile nella maggior parte dei pazienti, anche se può non essere necessaria in alcuni pazienti con ricadute molto rare (grado C)
- Nei pazienti con remissione di lunga durata (> 2 anni) i vantaggi e gli svantaggi della terapia di mantenimento vanno discussi su base individuale (grado B)
- Gli steroidi non sono efficaci nel mantenimento della remissione (grado A)
- Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die e 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die sono efficaci nel mantenimento della remissione ma data la loro tossicità vanno riservati a pazienti con frequenti ricadute nonostante dosaggi adeguati di mesalazina o ad essa intolleranti (grado C). Non ci sono dimostrazioni dell'utilità di proseguire la mesalazina in associazione con gli immunosoppressori
- Nei pazienti intolleranti alla azatioprina può essere effettuato un tentativo di terapia con 6-mercaptopurina prima di considerare altre terapie

### Raccomandazioni per il trattamento della pouchite

- La terapia di prima scelta è rappresentata da metronidazolo 400 mg x 3 (grado A) o ciprofloxacina 250 x 2 (grado B) per 2 settimane
- La mesalazina e i corticosteroidi possono essere utilizzati in caso di inefficacia degli antibiotici (grado C)
- Il trattamento a lungo termine con basse dosi di metronidazolo o ciprofloxacina potrebbe essere efficace nella terapia della pouchite cronica (grado B)
- Il VSL3 è efficace nella pouchite cronica (grado A)

## **2) MALATTIA DI CROHN**

### Raccomandazioni per il trattamento della malattia di Crohn attiva

- In caso di malattia ileocolica ad attività lieve la mesalazina ad alte dosi (4 gr/die) può essere sufficiente (grado A)
- In caso malattia moderata o severa o comunque di mancata risposta alla mesalazina i corticosteroidi orali per esempio prednisolone [*o prednisone*] 40 mg/die sono una terapia appropriata (grado A)
- Il dosaggio del prednisolone va ridotto gradualmente in base alla gravità dei sintomi o all'entità della risposta nell'arco di almeno 8 settimane per evitare ricadute precoci (grado C)
- La budesonide è appropriata in caso di malattia di Crohn ileocecale ad attività moderata ma è marginalmente meno efficace del prednisolone (grado A)
- I corticosteroidi e.v. (idrocortisone 400 mg o prednisolone 60 mg) sono appropriati in caso di malattia severa (grado B). La aggiunta di metronidazolo e.v. è consigliabile data la difficile differenziazione fra la attività della malattia ed una complicanza settica
- Le diete elementare o polimerica sono meno efficaci della terapia steroidea ma possono essere una opzione in pazienti selezionati che presentano controindicazioni o preferiscono non assumere la terapia steroidea (grado A); sono appropriate come terapia aggiuntiva (grado C)
- La nutrizione parenterale è appropriata come terapia aggiuntiva in caso di malattia fistolizzante complessa (grado B)
- La sulfasalazina 4 gr/die è efficace in caso di malattia colica ma non proponibile come prima scelta a causa dei suoi effetti collaterali; può essere appropriata in pazienti selezionati (grado A)
- Il metronidazolo 10-20 mg/Kg/die anche se efficace non è proponibile come prima scelta a causa dei suoi effetti collaterali (grado A); può avere un ruolo in pazienti selezionati con malattia colica refrattaria o in quelli che non vogliono assumere gli steroidi
- La mesalazina topica può essere efficace nei pazienti con malattia distale lieve o moderata (grado B)
- Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die e 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die possono essere come terapia aggiuntiva o come agenti *steroid-sparing* ma a causa della loro latenza di azione non sono utilizzabili come monoterapia (grado A)
- Infliximab 5 mg/kg è efficace (grado A) ma da evitare nei pazienti con sintomi ostruttivi
- La chirurgica va considerata nei pazienti refrattari alla terapia medica ed è appropriata come terapia primaria nei pazienti con malattia ileale o ileocecale (grado C)

### Raccomandazioni per il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante e perianale

- Metronidazolo 400 mg x 3 (grado A) e ciprofloxacina 500 mg x 2 (grado B) sono le terapie di prima scelta in caso di fistole perianali semplici
- Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die e 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die possono essere efficaci in caso di fistole perianali semplici o fistole enterocutanee se sono stati esclusi ascessi o stenosi distali (grado A)
- Infliximab 5 mg/kg (tre infusioni ai tempi 0 – 2 e 6 settimane) va riservato ai pazienti con fistole perianali o enterocutanee refrattarie ad altri trattamenti e va utilizzato nel contesto di una strategia che includa anche gli immunosoppressori e la chirurgia (grado A)
- La chirurgia (setoni di drenaggio , fistulotomia, flap di avanzamento) è appropriata in caso di fistole complesse o persistenti in combinazione con la terapia medica (grado C)
- Le diete elementare e polimerica hanno un ruolo come terapia aggiuntiva ma non come monoterapia (grado B)
- Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo di altri rimedi al di fuori di trials controllati o centri specialistici

### Raccomandazioni per il trattamento della malattia di Crohn in remissione

- I fumatori devono essere incoraggiati e aiutati a smettere di fumare (grado A)
- La mesalazina ha una utilità limitata: non è efficace a dosi < 2 gr/die e in caso di remissione indotta da steroide (grado A)
- Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die e 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die sono efficaci ma vanno riservate come terapia di seconda scelta per i loro effetti collaterali (grado A)
- Il metotrexate (15-25 mg /settimana i.m.) è efficace nei pazienti che hanno risposto al metotrexate nella fase acuta (grado A); il suo utilizzo è appropriato nei pazienti refrattari o intolleranti alle purine (grado B) dopo che gli effetti collaterali e le altre opzioni (inclusa la chirurgia) sono state discusse con il paziente. La somministrazione di folati (5 mg tre giorni dopo la somministrazione del metotrexate) può ridurre gli effetti collaterali.
- Infliximab 5 mg/kg è efficace somministrato intervalli di 8 settimane (fino a 44 settimane) nei pazienti (grado A) ; il suo utilizzo è consigliabile nel contesto di una strategia che comprenda gli immunosoppressori e dopo aver discusso con il paziente altre opzioni come la chirurgia (grado B)
- La sulfasalazina non può essere raccomandata (grado A)
- I corticosteroidi compresa la budesonide non sono efficaci, salvo nei pazienti steroide-dipendenti (grado A)
- Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo di altri rimedi al di fuori di trials controllati o centri specialistici

### Raccomandazioni per il trattamento della malattia di Crohn cronicamente attiva e steroide-dipendente

- Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/die e 6-mercaptopurina 0.75-1.5 mg/Kg/die sono la terapia di prima scelta nella malattia steroide-dipendente (grado A)
- E' consigliato monitorare i globuli bianchi anche se non è dimostrato che questo riduca il rischio di neutropenia severa o sepsi. E' consigliabile un primo controllo dopo 4 settimane e poi ogni 6-12 settimane. Allo stato attuale non è consigliabile il dosaggio preliminare della attività della TPMT per identificare i pazienti a rischio
- Il metotrexate 25 mg alla settimana per 16 settimane e poi 15 mg alla settimana è efficace nella malattia cronicamente attiva. Anche la terapia orale è efficace in molti pazienti (grado B)
- Infliximab 5 mg/kg va riservato ai pazienti con malattia moderata o severa refrattari o intolleranti agli altri trattamenti e se la chirurgica non è considerata appropriata (grado A)

### Raccomandazioni per la prevenzione delle recidive postchirurgiche

- Tutti i fumatori devono essere incoraggiati con decisione a smettere di fumare (grado B)
- La mesalazina a dosaggi superiori a 2 gr/die riduce il rischio di recidive nei pazienti con malattia ileale ma non in quelli con malattia colica (grado A)
- La azatioprina e la 6-mercaptopurina possono essere utilizzate e potrebbero essere più efficaci della mesalazina (grado B)
- Il metronidazolo (20 mg/Kg/die per 3 mesi) può ritardare le recidive dopo resezione ileocolica ma è gravato da effetti collaterali quali la neuropatia (grado A)

### **3) RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE IBD IN GRAVIDANZA**

- Alle pazienti va consigliato di programmare la gravidanza durante una fase di remissione e di proseguire la terapia di mantenimento. Prima del concepimento è utile una valutazione dello stato nutrizionale e la somministrazione di folati
- Se necessaria la sigmoidoscopia può essere eseguita senza rischi La (grado B)
- La gestione degli attacchi gravi (compreso l'utilizzo di esami radiologici) è identica a quella abituale. Il trattamento ottimale della malattia materna è anche il miglior modo per proteggere il prodotto del concepimento (grado B)
- Nelle pazienti con malattia perianale o pouch ileoanale è preferibile ricorrere al parto cesareo
- La sulfasalazina va sospesa solo in caso di sospetta emolisi fetale (grado B)
- La terapia con azatioprina andrebbe proseguita perché i rischi di una riaccensione sono maggiori dei rischi del trattamento. I nati da madri che assumono azatioprina sono spesso sottopeso. I rischi e i benefici del trattamento vanno discussi con la paziente (grado B)
- I corticosteroidi se necessari vanno utilizzati perché i rischi di una riaccensione sono maggiori dei rischi del trattamento (grado B)
- Il metronidazolo è controindicato in maniera assoluta durante la gravidanza (grado B)
- Le indicazioni assolute all'intervento chirurgico non sono alterate dallo stato di gravidanza, anche se l'intervento può essere differito se un trattamento medico aggressivo può consentire di raggiungere uno stato critico di maturità del feto (grado C)
- In caso di resezione è meglio confezionare temporaneamente una stomia escludente (grado B)

**Grado A** raccomandazione supportata da almeno un trial randomizzato controllato di buona qualità

**Grado B** raccomandazione supportata da studi clinici non randomizzati

**Grado C** raccomandazione supportata da opinioni di esperti in assenza informazioni ricavabili da di studi clinici