

# SICUREZZA DELLA MESALAZINA NELLA RETTOCOLITE ULCEROSA

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## INTRODUZIONE

La mesalazina (o acido 5-aminosalicilico, 5-ASA), rappresenta il trattamento di prima linea per molti pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU), la sua efficacia nel controllo della sintomatologia si apprezza già dopo 2-4 settimane ed attualmente circa l'88% dei pazienti con RCU è in trattamento con tale farmaco [1]. Si ritiene che la sua azione anti-infiammatoria si realizzi attraverso un aumento dell'espressione del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi (*PPAR*, *peroxisome proliferator-activated receptor*) nelle cellule gastrointestinali [2]. Inoltre, agisce inibendo l'enzima ciclossigenasi (*COX*), influenzando in tal modo le prostaglandine e diminuendo l'infiammazione a livello del colon [3]. Il 5-ASA è la frazione attiva della sulfasalazina, ed infatti, i preparati a base di mesalazina sono stati formulati per la prima volta per evitare gli effetti avversi della sulfasalazina, come nausea, cefalea e crampi addominali, pur mantenendo la stessa efficacia terapeutica [4]. Tuttavia, sebbene abbia un profilo di sicurezza migliore, la mesalazina non è priva di effetti collaterali, principalmente rappresentati da nausea, epigastralgia, rash cutaneo e cefalea [5]. Una recente revisione della letteratura ha indagato gli effetti avversi della terapia con mesalazina nei pazienti affetti da RCU ed ha inoltre valutato se si tratta di un fenomeno dose-dipendente [6].

## METODI DELLA RICERCA

La ricerca è stata condotta, senza restrizioni di lingua, fino al 1 dicembre 2017, con lo scopo di identificare gli studi di terapia con 5-ASA, assunto per via orale, per il trattamento di pazienti con RCU rispetto a placebo, sulfasalazina o altre formulazioni di 5-ASA, al fine di esaminarne gli eventi avversi. Sono stati considerati per l'inclusione nell'analisi solo gli studi randomizzati controllati, con un tempo di trattamento minimo di 6 settimane. L'*endpoint* primario è stato valutare l'incidenza di eventi avversi, ed a tal fine sono stati anche presi in considerazione gli studi che hanno confrontato il trattamento con 5-ASA una volta al giorno con studi *dose-ranging* sul 5-ASA. Nell'esaminare una relazione dose-dipendente tra alte e basse dosi, la mesalazina ad alte dosi è stata definita tale quando  $> 2.4$  g/die, mentre la mesalazina era considerata a basso dosaggio se  $\leq 2.4$  g/die. Partendo da un database di 3581 articoli, 8 sono stati esclusi perché duplicati e 2951 perché non incentrati sulla mesalazina; dei restanti 622, 531 venivano eliminati perché non riguardanti la valutazione degli eventi avversi. Rimanevano quindi 91 articoli, tutti aventi le caratteristiche stabilite per entrare nell'analisi.

## RISULTATI DELLA RICERCA

### *Dosaggio di mesalazina*

Sono stati condotti studi con l'obiettivo di comprendere se gli eventi avversi legati al 5-ASA fossero legati alla dose di farmaco, e pertanto è stato convenzionalmente stabilito che per alte dosi l'assunzione era da intendersi  $> 2.4$  g/die, mentre la mesalazina era considerata a basso dosaggio se  $\leq 2.4$  g/die. Gli studi ASCEND I, ASCEND II e ASCEND III [7-9], studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno confrontato 2.4 g vs 4.8 g al giorno di mesalazina a rilascio ritardato, per 8 (ASCEND I) e 6 (ASCEND II e III) settimane, per il trattamento della RCU da lieve a moderata. Entrambi i gruppi di trattamento (alto e basso dosaggio) hanno mostrato tassi di incidenza simili relativamente agli eventi avversi globali (32% vs 39%, 35% vs 44%, 10% vs 9%, rispettivamente), rappresentati da cefalea, nausea, dolori addominali, diarrea, dispepsia, rash e meteorismo.

### *Eventi avversi di tipo gastrointestinale*

Una percentuale compresa tra 0.5% e 6.5% di pazienti con RCU ha mostrato un **peggioramento della colite** durante il trattamento con mesalazina [10,11]. Le ragioni di tale evento avverso sono ancora poco chiare, ed una motivazione plausibile potrebbe risiedere nella mancata risposta alla terapia, sebbene Scheurlen *et al.* abbiano ipotizzato che il meccanismo di diarrea causato dalla mesalazina fosse da attribuire ad un meccanismo secretorio secondario all'inibizione della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi a livello ileo-colico [12]. Un altro meccanismo proposto era un'alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico, a seguito di terapia con 5-ASA, che si manifesta principalmente con diarrea secretiva e malassorbimento [13]. In uno studio randomizzato controllato, che ha confrontato 2 g al giorno di mesalazina vs 1 g al giorno, l'incidenza del **dolore addominale** è risultata del 3.4% e del 2.7% nei gruppi ad alte e basse dosi, e l'incidenza di **diarrea** del 2.9% e del 2.1%, rispettivamente [14]. In uno studio controllato randomizzato che ha confrontato mesalazina 2.4 g/die, in una singola somministrazione, con la stessa dose divisa in due somministrazioni/die, è stato riscontrato che l'incidenza del dolore addominale è stato rispettivamente dell'1.3% e dello 0.9%. Questi due gruppi hanno avuto un'incidenza di esacerbazione della colite rispettivamente di 1.8% e 0.4%. La diarrea è stata riportata nell'1.3% dei pazienti che assumevano mesalazina una volta al giorno e nello 0.9% di coloro che la utilizzavano due volte al giorno. Il dolore addominale superiore riportato in questi gruppi è stato dello 0.4% e 1.3%, rispettivamente [15]. L'incidenza di **pancreatite** nei pazienti con RCU durante terapia con mesalazina è stata tra 0.3% e 1.8% [16]. In uno studio controllato randomizzato che ha confrontato mesalazina 2,4 g vs 4,8 g al giorno, è stato riscontrato in entrambi i gruppi, un caso di pancreatite. Il meccanismo alla base dell'insorgenza della pancreatite è stato postulato essere secondario all'ipersensibilità

alla mesalazina, poiché entrambi i pazienti non avevano ricevuto mesalazina per almeno 6 settimane prima di entrare nello studio. Entrambi i casi si sono risolti con la sospensione del farmaco e trattamento sintomatico [17]. Un altro studio randomizzato controllato, ha valutato la mesalazina alla dose di 1.5 g/die, riportando un'incidenza di pancreatite dello 0.3% [10].

#### *Eventi avversi di tipo cardiologico*

In uno studio controllato randomizzato, che ha confrontato la mesalazina 1.6 e 2.4 g una volta al giorno con un dosaggio suddiviso in due volte al giorno, è stato riscontrato che l'incidenza di cardiomiopatia era dello 0% e dello 0.2% rispettivamente mentre l'incidenza di infarto miocardico 0.2% e 0% [18]. Diverse sono state le segnalazioni, mediante *case reports*, circa l'associazione tra la mesalazina e l'insorgenza di dolore toracico e dispnea, con successivo riscontro alle indagini strumentali di miocardite e/o pericardite [19]. Dati di letteratura segnalano la rapida ripresentazione degli stessi quadri clinici nei soggetti riesposti al 5-ASA a distanza di tempo [20,21].

#### *Danno epatico*

In uno studio controllato randomizzato che ha confrontato 1.5 vs 3 g al giorno di mesalazina, un paziente nel gruppo con dosaggio inferiore ha sviluppato un'eruzione cutanea e successivo riscontro di aumento di ALT e AST, che si sono normalizzati alla sospensione del farmaco per poi aumentare nuovamente alla risomministrazione, 4 settimane più tardi, del farmaco [22]. Uno studio multicentrico randomizzato controllato su 251 pazienti con RCU in fase attiva, trattati con mesalazina a rilascio modificato (n = 123) o compresse rivestite (n = 125), al dosaggio di 800 mg tre volte al giorno, per 8 settimane, ha documentato un aumento dei livelli di bilirubina totale e diretta, anche se solo la formulazione a rilascio modificato ha determinato un aumento dei livelli di ALT in 5 pazienti (4.07%), tuttavia nessun paziente ha abbandonato lo studio [23].

#### *Danni muscolo-scheletrici*

Dai dati di letteratura si evince che più del 7% dei pazienti trattati con mesalazina ha riportato eventi avversi muscoloscheletrici [10]. In uno studio controllato randomizzato che ha confrontato 2 g/die vs 1 g/die di mesalazina, l'incidenza di lombalgia è risultata pari rispettivamente allo 0.6% e al 2.1%, tuttavia la terapia

con mesalazina non è stata sospesa [14]. Per la risoluzione di un caso di fascite plantare, invece, segnalato da Sandborn et al. [18], si è resa necessaria la sospensione del 5-ASA.

#### *Eventi avversi di tipo respiratorio*

In studi randomizzati controllati che hanno esaminato l'efficacia della mesalazina, sono stati segnalati eventi avversi polmonari comprendenti bronchite (1.1% -2.7%), nasofaringite (3.2% -38.9%), sinusite (1.1% -7.2%), rinite (3%), tosse (1%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (2.7% -7.9%), senza necessità di interruzione del trattamento [14,24]. In un altro studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tre formulazioni di mesalazina, è stata riportata rinofaringite in tutti e tre i gruppi, con incidenza del 16.7%, 15.6% e 10.8%, rispettivamente [25].

#### *Nefrotossicità*

Poiché è stato osservato che il danno renale, per quanto riguarda la terapia con mesalazina in pazienti con RCU, è stata documentata entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, si raccomanda di monitorare il livello di creatinina all'inizio della terapia, a 6 e a 12 mesi [26]. In uno studio controllato randomizzato che ha confrontato 1.5 g/die vs 3.0 g/die di mesalazina, è stato riportato un caso di aumento della creatininemia, circa 3 mesi dopo, con riscontro di una nefrite interstiziale alla biopsia renale. La funzionalità renale si è ripresa, subito dopo aver sospeso il 5-ASA e iniziato un ciclo di corticosteroidi per via orale [22]. Nello studio di Lichtenstein et al. è stata segnalata comparsa di proteinuria nello 0.3% di pazienti, tale da determinare la sospensione del trattamento farmacologico [10]. Per valutare l'impatto degli aminosalicilati sulla funzione renale, 40 pazienti con RCU in completa remissione da almeno 6 mesi sono stati randomizzati a olsalazina (n = 20) o mesalazina (n = 20) per 9 mesi. Questo studio ha rilevato che non vi era alcuna riduzione significativa della velocità di filtrazione glomerulare durante entrambe le terapie [27].

#### *Disturbi della riproduzione*

In uno studio osservazionale, è stata segnalata la comparsa di disfunzione erettile nello 0.5% dei pazienti trattati con mesalazina per la RCU [28]. Uno studio osservazionale giapponese condotto su pazienti con RCU ha dimostrato la presenza di infertilità in 7 pazienti trattati con mesalazina, in seguito alla sospensione del farmaco, 6 pazienti si è registrato un miglioramento della motilità e della conta totale degli spermatozoi.

Mentre, ad oggi, non è stato segnalato alcun disturbo della sfera riproduttiva nel sesso femminile da mesalazina.

### **TAKE HOME MESSAGES**

- ✿ *La mesalazina nei pazienti con RCU può avere effetti collaterali clinicamente manifesti (pancreatite) o che decorrono in maniera silente (nefrite) e pertanto il follow-up clinico deve essere attento*
- ✿ *Tuttavia non sembra che esista un effetto dose-dipendente della mesalazina da correlare all'insorgenza di eventi avversi e pertanto non è necessario sotto-dosare il farmaco in un atteggiamento preventivo*
- ✿ *Il ruolo della farmacovigilanza è fondamentale per meglio caratterizzare il profilo di sicurezza del 5-ASA, visto il suo largo impiego nel trattamento della RCU a livello mondiale.*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ham M, Moss AC. A. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013; 5:113-123.
2. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxyl proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201:1205-1215.
3. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:601-616.
4. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, et al. Five-aminosalicylic acid: an update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:456895.
5. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000543.
6. Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(12):1597-1609.
7. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21:827-834.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2478-2485.
9. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009; 137:1934-1943.e1931-1933.
10. Lichtenstein GR, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Long-term safety and tolerability of once-daily mesalamine granules in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:1399-1406.
11. Flourie B, Hagege H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: once vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:767-775.
12. Scheurlen CAH, Kruis W, Erdmann E, Sauerbrunch T. Effect of olsalazine and mesalazine on human ileal and colonic (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase. A possible diarrhogenic factor? *Clin Investig*. 1993; 71:286-289.
13. Fine KD, Sarles H, Cryer B. Diarrhea associated with mesalamine in a patient with chronic nongranulomatous enterocolitis. *N Engl J Med*. 1998; 338:923-925.
14. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:762-769.
15. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008; 57:893-902.
16. Zakko SF, Gordon GL, Murthy U, et al. Once-daily mesalamine granules for maintaining remission of ulcerative colitis: pooled analysis of efficacy, safety, and prognostic factors. *Postgrad Med*. 2016; 128:273-281.

17. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 95-102.
18. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1286-1296, 1296.e1281–1283.
19. Brown G. 5-aminosalicylic acid-associated myocarditis and pericarditis: a narrative review. *Can J Hospital Pharm.* 2016; 69: 466-472.
20. Baker WL, Saulsbury WJ, Elliott K, Parker MW. Cardiac MRI confirmed mesalamine-induced myocarditis. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015:1-3. bcr2015210689.
21. Park EH, Kim BJ, Huh JK, et al. Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2012; 20:154-156.
22. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7:1025-1030.
23. Sun J, Yuan Y. Mesalazine modified-release tablet in the treatment of ulcerative colitis in the remission phase: a Chinese, multicenter, single-blind randomized controlled study. *Adv Ther.* 2016; 33:410-422.
24. Pruitt RHJ, Safdi M, Wruble L, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 3078-3086.
25. Ito H, Iida M, Matsumoto T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:1567-1574.
26. Algaba A, Guerra I, Garcia Garcia de Paredes A, et al. What is the real-life maintenance mesalazine dose in ulcerative colitis? *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109:114-121.
27. Mahmud N, O'Toole D, O'Hare N, Freyne PJ, Weir DG, Kelleher D. Evaluation of renal function following treatment with 5-aminosalicylic acid derivatives in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:207-215.
28. Shin T, Kobori Y, Iwahata T, et al. Inflammatory bowel disease in subfertile men and the effect of mesalazine on fertility. *Syst Biol Rep Med.* 2014; 60:373-376.