

# AZATIOPRINA E RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## INTRODUZIONE

L'azatioprina, appartenente alla classe delle tiopurine, è indicata per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in età pediatrica, sia nella rettocolite ulcerosa (RCU) che nella malattia di Crohn (MC), con lo scopo di mantenere la remissione della patologia intestinale [1,2]. Tuttavia, le evidenze scientifiche circa la sicurezza di questo farmaco in ambiente pediatrico restano scarse, anche in relazione alla difficoltà di sperimentazione clinica in questa popolazione [3,4]. Se nella popolazione adulta la pancreatite in corso di terapia con azatioprina è ben documentata come evento avverso serio [5,6], nei bambini sono disponibili solo alcune *case series* e non sono presenti studi controllati con gruppi di confronto; pertanto non è noto il rischio relativo di sviluppare pancreatite acuta nei bambini con MICI trattati con azatioprina [7,8].

## UNO STUDIO NUOVO

Un recentissimo lavoro, pubblicato sulla rivista *Lancet Child & Adolescent Health* a gennaio 2019, ha mirato a verificare l'associazione tra l'uso di azatioprina ed il rischio di pancreatite acuta nei bambini affetti da MICI [9]. Utilizzando i registri nazionali della salute di Svezia e Danimarca, sono stati individuati tutti i soggetti con età inferiore a 18 anni affetti da MICI, e tra loro sono stati identificati coloro che avevano utilizzato azatioprina. Per ciascun caso, è stato selezionato un controllo che non aveva assunto azatioprina, sempre nella stessa popolazione. L'outcome era rappresentato dalla presenza di una diagnosi di pancreatite acuta come documentato dal codice di classificazione ICD-10 - K85. I casi di pancreatite acuta nei soggetti esposti sono stati accoppiati 1:1 con quelli verificatisi nei soggetti non esposti. Poiché dalle casistiche adulte si evince che l'episodio di pancreatite acuta conseguente l'assunzione di azatioprina nei pazienti con MICI avviene nelle prime fasi del trattamento [10], il periodo di osservazione si è riferito ai primi 90 giorni dalla data indice. Tuttavia, in un'analisi secondaria, è stato ulteriormente preso in considerazione un periodo da 91 a 365 giorni dalla data di inizio della terapia.

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

Sono stati individuati, 8725 pazienti pediatrici con MICI, e sono stati identificati 3574 episodi di pancreatite negli esposti ad azatioprina e 18700 episodi nei non esposti; tuttavia, dopo l'accoppiamento 1:1 dei pazienti, sono entrati nell'analisi finale 3374 episodi di pancreatite negli esposti ad azatioprina e 3374 nei non esposti. In questa coorte di pazienti accoppiati 1:1 tra esposti e non esposti, le caratteristiche di base erano sovrapponibili nei due gruppi. L'età media negli esposti era di 14,3 anni e l'1,2% di essi sviluppava una pancreatite acuta nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento. L'evento avverso pancreatite si è verificato nel 54,9% dei soggetti di sesso maschile; i pazienti affetti da MC erano il 57%. In totale, nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento con azatioprina, si erano verificati 40 episodi di pancreatite acuta negli esposti, contro i 6 nella popolazione non esposta accoppiata: il tasso di incidenza (*incident rate ratio, IRR*) è stato di 5,82 (intervallo di confidenza 95% 2,47–13,72) più elevato nella popolazione di esposti. Il tempo medio di insorgenza dell'evento avverso pancreatite è stato di 23,3 giorni dall'inizio della terapia; non sono state riscontrate differenze nelle percentuali di ospedalizzazione a causa dell'evento avverso nei due gruppi (90% negli esposti ed 83% nei non esposti), tuttavia per gli episodi di pancreatite correlati ad azatioprina il tempo medio di degenza è stato inferiore (5,1 giorni contro 18,4 giorni). E' interessante notare che nell'analisi secondaria, che prendeva in esame il rischio di pancreatite nel periodo da 91 a 365 giorni dall'inizio della terapia, non è emersa nessuna differenza di eventi nel gruppo esposti rispetto ai non esposti (*IRR* 0,99 negli esposti rispetto ai non esposti).

## **CONCLUSIONI**

Nei pazienti pediatrici esposti ad azatioprina, il rischio di pancreatite acuta nei primi 90 giorni dall'inizio del farmaco è stato 6 volte maggiore rispetto alla popolazione non esposta. Dal momento che è improbabile che grandi studi clinici randomizzati siano messi a punto per indagare sulla sicurezza dell'azatioprina nelle MICI pediatriche, gli studi con un disegno robusto, come questo appena pubblicato, probabilmente rappresentano il massimo livello di evidenza.

### **TAKE HOME MESSAGES**

- *La pancreatite acuta si verifica nell'1,2% dei pazienti pediatrici affetti da MICI trattati con azatioprina*
- *Prevalentemente nei primi 90 giorni dall'inizio della terapia*
- *L'alto rischio osservato rende necessario un monitoraggio regolare e rigoroso*
- *Solo attraverso un'adeguata strategia di farmacovigilanza sarà possibile raccogliere ulteriori dati, al fine di approntare delle linee guida utili per i clinici nella gestione terapeutica dei pazienti pediatrici con MICI*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1–4.
2. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179–207.
3. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH, Heuschkel RB. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003, 1; 17: 913-21.
4. Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A, et al. Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2008;77: 150-4.
5. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 623–28.
6. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases—a prospective study on incidence and severity. *J Crohns Colitis* 2016;10: 61–68.
7. Aloï M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, et al. Effect of early versus late azathioprine therapy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1647–54.
8. Hyams JS, Lerer T, Mack D, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 981–87.
9. Wintzell V, Svanström H, Olén O, et al. Association between use of azathioprine and risk of acute pancreatitis in children with inflammatory bowel disease: a Swedish-Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3:158-165.
10. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1404–10.