

APPUNTI DI TERAPIA

Uso di estratti pancreatici e colonopatia fibrosante nella fibrosi cistica

Giovanni Taccetti

Centro Fibrosi Cistica - Azienda Meyer

Gli estratti pancreatici, specialità farmaceutiche i cui principi attivi sono amilasi, lipasi e tripsina, sono da tempo disponibili per supplire alle carenze enzimatiche del pancreas esocrino e costituiscono un aspetto importante della terapia medica nella fibrosi cistica (FC). In questa malattia l'85% degli affetti presenta infatti un coinvolgimento del pancreas esocrino con conseguente malassorbimento degli alimenti, compromissione dell'accrescimento e dello stato nutrizionale.

Il fabbisogno di estratti pancreatici, varia da paziente a paziente ed è condizionato dalla quantità di lipidi introdotta; in media sono necessarie 1.800 unità di lipasi per digerire completamente un grammo di grasso. Per un paziente affetto da FC è problematico stabilire l'esatto contenuto in grassi di ogni singolo pasto, per questo, in maniera meno "fisiologica" ma più pratica, la dose necessaria viene spesso calcolata facendo riferimento al peso corporeo. Tenendo presente che con il progredire dell'età i pazienti ingeriscono una minor quantità di grassi in rapporto al peso dell'organismo, il fabbisogno è di 1.000 U di lipasi/kg/pasto al di sotto dei 4 anni e di 500 U/Kg/pasto negli anni successivi. L'escrezione dei grassi fecali (steatorrea) costituisce il metodo migliore per valutare l'efficacia della terapia sostitutiva.

Gli estratti pancreatici sono stati a lungo considerati completamente privi di effetti indesiderati, tanto che, in molti casi, sono stati erroneamente assimilati più a un supplemento nutrizionale che a un farmaco vero e proprio. I primi effetti indesiderati sono stati riportati nel 1993, quando è stata descritta la colonopatia fibrosante, una complicanza a carico principalmente del colon ascendente e trasverso, caratterizzata, nella forma più grave, da presenza di abbondante tessuto fibroso nel contesto della lamina propria e della sottomucosa.

Dal punto di vista clinico i sintomi associati alla colonopatia fibrosante sono:

- Deficit di crescita, malgrado un'adeguata assunzione di estratti pancreatici al momento della diagnosi di questa complicanza
- Dolore addominale persistente con crisi di ostruzione o distensione addominale
- Diarrea ematica
- Ascite chilosa

- Ispessimento della parete intestinale con riduzione della peristalsi
- Accorciamento del colon con perdita delle fisiologiche austrazioni
- Dilatazione del tratto terminale dell'ileo

Gli studi epidemiologici, condotti per precisare la causa della colonopatia fibrosante, hanno documentato l'esistenza di un'associazione fra tale complicanza e l'uso, nei mesi precedenti l'inizio delle manifestazioni cliniche, di specialità enzimatiche "ad alto dosaggio", costituite cioè da capsule gastroresistenti contenenti 22.000-25.000 U di lipasi. Gli stessi studi hanno individuato un "clustering" di casi in quei Centri FC che da più tempo utilizzavano estratti pancreatici ad alto dosaggio, sottolineando che la quantità di lipasi assunta dai pazienti affetti da colonopatia fibrosante era estremamente alta (in media 46.000 U di lipasi/Kg/die).

L'analisi delle specialità in commercio ha consentito di precisare che i prodotti più strettamente associati alla colonopatia fibrosante erano le capsule gastroresistenti ad alto dosaggio enzimatico contenenti come eccipiente un copolimero dell'acido metacrilico (Eudragit L30D-55). Queste osservazioni hanno inizialmente suggerito l'ipotesi che l'acido metacrilico, piuttosto che la quantità totale di enzimi assunta, potesse essere responsabile della colonopatia fibrosante; tale ipotesi era sostenuta dall'osservazione che, fra i preparati ad alto dosaggio, la specialità in commercio contenente l'altro eccipiente l'idrossimetilpropilcellulosa ftalato non sembrava associata a colonopatia fibrosante.

In realtà il copolimero dell'acido metacrilico, anche se in grado di determinare nell'animale da esperimento delle lesioni a carico del colon, è usato come eccipiente da oltre 20 anni dall'industria farmaceutica senza mai causare alcun problema a livello intestinale.

Anche se la possibilità che l'acido metacrilico possa essere in qualche modo responsabile della colonopatia fibrosante non è mai stata completamente scartata, altre ipotesi devono essere considerate. Nella FC il pH dell'intestino tenue rimane basso a causa del deficit della secrezione di bicarbonati da parte del pancreas esocrino; la dissoluzione del rivestimento delle capsule gastroresistenti, che normalmente avviene a un pH superiore a 5,5, non si verifica quindi nel duodeno ma nell'ultima ansa del tenue o nel colon. A causa del rallentamento del tempo di transito intestinale, proprio della FC, le alte concentrazioni di estratti pancreatici permangono a lungo in contatto con l'epitelio intestinale e in presenza di minime alterazioni della mucosa, gli enzimi proteolitici e lipolitici guadagnano un accesso a livello della sottomucosa dove causano progressivamente dei danni. La peristalsi intestinale favorisce la dispersione degli estratti pancreatici a livello intramurale e nel corso del tempo si verifica un esito in fibrosi della parete del colon con accorciamento del viscere e stenosi

del lume.

L'ipotesi che la quantità totale di enzimi somministrata, e non la presenza di copolimero dell'acido metacrilico, possa rivestire un ruolo essenziale nella patogenesi della colonopatia fibrosante è supportata da altre osservazioni. Esistono infatti in letteratura sporadiche segnalazioni di casi indotti dalla specialità ad alto dosaggio contenente come eccipiente l'idrossimetilpropilcellulosa ftalato; il motivo per cui questa specialità è meno frequentemente associata a segnalazioni di colonopatia fibrosante non è completamente chiaro ma potrebbe essere ricercato nelle caratteristiche fisiche dell'eccipiente, un composto a più rapida dissoluzione nell'intestino che consentirebbe un'ottimale liberazione di estratti pancreatici.

Dalla fine del 1995, inoltre, episodi di colonopatia fibrosante sono stati segnalati anche in pazienti di età inferiore ai 2 an-

ni in terapia con specialità "a basso dosaggio"; in questi casi tuttavia la quantità totale di enzimi somministrata era alta e oscillava fra 40.000 e 50.000 U di lipasi/Kg/die.

Concludendo, l'esperienza maturata con l'uso di estratti pancreatici, porta a stabilire alcune semplici indicazioni per il loro corretto uso nella FC. Gli estratti pancreatici sono da considerare a tutti gli effetti dei farmaci, e un prolungato sovradosaggio è in grado di determinare colonopatia fibrosante. In ogni caso non devono essere superate le 10.000 U di lipasi/kg/die, indipendentemente dal tipo di specialità; un ulteriore incremento del dosaggio della lipasi non determina infatti alcun miglioramento della digestione dei grassi, ma incrementa il rischio di effetti indesiderati. In alcuni Paesi (Regno Unito) le specialità ad alto dosaggio, contenenti come eccipiente Eudragit L30D-55, continuano a essere controindicate nei pazienti di età inferiore ai 15 anni.

Basso dosaggio			
Specialità	Produttore	Eccipiente	Lipasi (UI/cps)
Creon 10000	Solvay Pharma	idrossimetilpropilcellulosa ftalato	10.000
Krebsilasi Irbi	Wyeth Lederle	copolimero di acido metacrilico	5.350
Luitase	Sankyo Pharma Italia	acetoftalato di cellulosa	13.000
Pancrease	Janssen-Cilag	acetoftalato di cellulosa	5.000
Pancrex	Mipham	copolimero di acido metacrilico	13.000

Bibliografia

- Borowitz DS, Grand RJ, Durie P and the Consensus Committee - Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy - J Pediatr 127, 681-84, 1995
- Dodge JA - The aetiology of fibrosing colonopathy - Postgrad Med J 72 (suppl 2), 52-55, 1996
- FitzSimmonds SC, Burkhart GA, Borowitz D et al - High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis - N Engl J Med 336, 1283-89, 1997
- Haber HP, Fitzke G, Lang A et al - Colonic wall thickness measured by ultrasound: striking differences in patients with cystic fibrosis versus healthy controls - Gut 40, 406-11, 1997
- Lee J, Ip W, Durie P - Is fibrosing colonopathy an immune mediated disease? Arch Dis Child 77, 66-70, 1997
- Powell CJ - Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue - Lancet 353, 911-15, 1999
- Ramsden WH, Moya EF, Littlewood J - Colonic wall thickness, pancreatic enzyme dose and type of preparation in cystic fibrosis - Arch Dis Child 79, 339-43, 1998
- Schwarzenberg SJ, Wielinski CL, Shamieh I et al - Cystic fibrosis-associated colitis and fibrosing colonopathy - J Pediatr 127, 565-70, 1995
- Smyth RL - Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis - Arch Dis Child 74, 464-68, 1996
- Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al - Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study - Lancet 346, 1247-51, 1995
- Taylor CJ, Steiner GM - Fibrosing colonopathy in a child on low-dose pancreatin - Lancet 346, 1106-07, 1995