

Beclometasone dipropionato per via orale nel trattamento della colite ulcerosa attiva estesa e del tratto sinistro del colon: uno studio multicentrico randomizzato

* Istituto di Medicina Clinica, Ospedale "S. Orsola - Malpighi", Università di Bologna.

† Divisione di Endoscopia Digestiva, Ospedale Bussolengo; Verona.

‡ Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "G. Morgagni", Forlì.

§ Unità di Gastroenterologia, Università di Napoli "Federico II".

¶ Unità di Gastroenterologia, Ospedale di Careggi, Firenze.

** Dipartimento di Chirurgia ed Anatomia patologica, Ospedale di Bari.

†† Dipartimento di Gastroenterologia, Ospedale "S. Orsola", Brescia.

‡‡ Divisione di Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia, Ospedale "S. Maria delle Croci", Ravenna.

§§ Chiesi Farmaceutici S.p.A, Dipartimento Medico, Parma, Italia.

M. CAMPIERI*, S. ADAMO†, D. VALPIANI‡, A. D'ARIENZO§, G. D'ALBASIO¶, M. PITZALIS**, P. CESARI††, T. CASETTI‡‡, G.N. CASTIGLIONE§§, F. RIZZELLO*, F. MANGUSO§, G. VAROLI§§, P. GIONCHETTI*

Abstract

Scopo: Valutare l'efficacia e la sicurezza dello steroide ad azione topica beclometasone dipropionato (BDP) somministrato come formulazione orale a rilascio controllato per il trattamento della colite ulcerosa estesa o del tratto sinistro del colon.

Metodi: In uno studio multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, in singolo cieco, pazienti con colite ulcerosa attiva lieve o moderata sono stati randomizzati per un trattamento di 4 settimane con BDP 5 mg/die in monosomministrazione giornaliera vs. 5-ASA 0.8 g tre volte al giorno. La variabile primaria di efficacia è stata la riduzione del Disease Activity Index (DAI) (sintomi clinici ed aspetto endoscopico della mucosa). La sicurezza è stata valutata mediante osservazione delle eventuali reazioni indesiderate insorte, delle variazioni dei segni vitali, delle alterazioni dei parametri ematochimici e della funzionalità surrenalica.

Risultati: Sono stati arruolati 177 pazienti e trattati secondo disegno randomizzato con BDP (n= 90) o 5-ASA (n= 87). Il punteggio medio DAI si è ridotto in entrambi i gruppi di trattamento ($p < 0.0001$ vs. valori basali per entrambi i gruppi). La remissione clinica è stata ottenuta nel 63.0% dei pazienti afferenti al gruppo BDP vs. 62.5% di quelli del gruppo 5-ASA. Un significativo miglioramento del punteggio DAI ($p < 0.05$) è stato osservato per i pazienti con malattia estesa e trattati con BDP. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati. I livelli plasmatici medi di cortisolo si sono ridotti in maniera significativa vs. i livelli basali nei soggetti trattati con BDP, ma senza segni di riduzione della funzionalità dell'asse ipofisi-surrene.

Conclusioni: BDP, somministrato per via orale, è risultato efficace per la terapia dei pazienti affetti da colite ulcerosa attiva e non ha determinato l'insorgenza di effetti collaterali sistemici.

Introduzione

Il 95% circa di tutti i casi incidenti di colite ulcerosa (CU) sono di lieve o moderata gravità e la maggior parte dei pazienti ha un interessamento endoscopico distale a livello della flessura splenica (1), sebbene l'estensione prossimale non sia rara e debba essere presa in considerazione se il quadro clinico peggiora (2). I derivati aminosalicilici della sulfasalazina hanno un ruolo fondamentale nel trattamento della colite ulcerosa lieve o moderata e le formulazioni per via orale sono efficaci sia nella colite distale che prossimale (3, 4).

I corticosteroidi (CS) sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento delle malattie infiammatorie dell'intestino per oltre 40 anni a causa della potente attività antinfiammatoria e della interferenza con le risposte immunologiche (5,6), ma i benefici terapeutici sono compromessi da un ampio spettro di effetti collaterali e da un impatto negativo sulla qualità della vita. Per questa ragione, la scorsa decade è stata caratterizzata dall'introduzione in terapia di corticosteroidi ad azione locale con un profilo di sicurezza più favorevole, come tixocortolo pivalato, budesonide e beclometasone dipropionato (BDP). Questi corticosteroidi ad azione locale sono caratterizzati da un'attività antinfiammatoria rapida e potente e da una biodisponibilità sistemica scarsa che si esplica soprattutto mediante un esteso metabolismo di primo passaggio (7). Questi farmaci di nuova generazione forniscono vantaggi rispetto ai vecchi corticosteroidi sistemici; infatti, essi riducono al minimo la comparsa di effetti collaterali tipici di questa classe di farmaci presentando, inoltre, un'efficacia equivalente o anche superiore (8).

Inizialmente utilizzato per il trattamento dell'asma e della rinite allergica, BDP è stato formulato in sospensione per clisteri rettali e più recentemente in preparazioni orali a rilascio ritardato per il trattamento di pazienti con colite ulcerosa. È stato riscontrato che la formulazione rettale di BDP è indicata per il trattamento della colite ulcerosa distale in fase attiva con un'efficacia comparabile a quella dei corticosteroidi convenzionali o degli aminosalicilati, in base ai risultati di studi controllati vs. idrocortisone, prednisolone o betametazone fosfato (9-13) e studi comparativi vs. mesalazina (acido 5-aminosalicilico; 5-ASA) (14,15).

La formulazione orale a rilascio controllato di BDP è costituita da un rivestimento gastroresistente in metacrilato (Eudragit L100/55) che preserva le

compresse dall'aggressione degli acidi gastrici e da un nucleo di idrossipropil metilcellulosa (Methocel K4M) a rilascio modificato che si dissolve a valori di pH inferiori a 6.0. In questo modo, il farmaco viene liberato nella parte distale dell'intestino tenue e successivamente passa nel colon, come dimostrato dalla scintigrafia gamma *in vivo* utilizzata per valutare il transito gastrointestinale e il rilascio di BDP orale (16). Il BDP orale potrebbe essere considerato simile alla formulazione a rilascio controllato nell'ileo di budesonide, recentemente commercializzata per il trattamento della malattia di Crohn ileocecale in fase attiva, nella quale il farmaco si libera a un pH superiore a 5.5 e il 50-80% di una dose orale viene assorbito nell'ileo e nel colon prossimale (17).

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di BDP orale nel trattamento della colite ulcerosa acuta sintomatica estesa o del tratto sinistro del colon e confrontarle con un trattamento ben consolidato quale il 5-ASA per via orale a rilascio ritardato.

Metodi

Pazienti

Il criterio principale per l'inclusione dei pazienti nello studio è stato quello di presentare una diagnosi definitiva di colite ulcerosa estesa o del tratto sinistro del colon ad attività lieve o moderata. Sono risultati idonei per l'arruolamento pazienti ambulatoriali di entrambi i sessi, di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, che hanno soddisfatto il criterio principale per l'inclusione nello studio e che presentavano un punteggio al Disease Activity Index (DAI) > 3 e < 10 (18). Il DAI è un sistema di valutazione che ha come punteggio massimo 12 punti e che prende in esame sia parametri clinici (frequenza delle evacuazioni, sanguinamento rettale e valutazione medica della gravità della malattia) che endoscopici (aspetto della mucosa) (Tabella 1). I pazienti con un punteggio DAI < 3 sono stati considerati in remissione clinica, quelli con un punteggio compreso tra 3 e 6 sono stati considerati affetti da malattia lieve, quelli con un punteggio compreso tra 7-10 sono stati considerati affetti da malattia moderata e quelli con un punteggio > 10 sono stati considerati affetti da malattia grave (19).

I criteri di esclusione sono stati: colite ulcerosa grave o remissione clinica sulla base del punteggio DAI, insufficienza cardiaca, epatica o renale grave, diabete mellito, ulcera gastroduodenale in

Tabella 1 Disease Activity Index (DAI)

| Punteggio | |
|--|---|
| <i>Frequenza delle evacuazioni (media giornaliera)</i> | |
| Normale | 0 |
| 1-2 evacuazioni/die > normale | 1 |
| 3-4 evacuazioni/die > normale | 2 |
| >4 evacuazioni/die > normale | 3 |
| <i>Sanguinamento rettale</i> | |
| Assente | 0 |
| Strie ematiche | 1 |
| Sangue evidente | 2 |
| Soprattutto sangue | 3 |
| <i>Aspetto della mucosa</i> | |
| Normale | 0 |
| Friabilità lieve | 1 |
| Friabilità moderata | 2 |
| Essudazione, sanguinamento spontaneo | 3 |
| <i>Valutazione del medico dell'attività della malattia</i> | |
| Normale | 0 |
| Lieve | 1 |
| Moderata | 2 |
| Grave | 3 |

Punteggio massimo = 12.

fase attiva, osteoporosi, ipertensione moderata o grave, neoplasie, psicosi, abuso di droghe o altre sostanze, ipersensibilità nota ai corticosteroidi o agli aminosalicilati, gravidanza e allattamento. Sono stati esclusi i pazienti sottoposti a trattamento con corticosteroidi, 5-ASA o sulfasalazina per almeno un mese prima dell'arruolamento e non è stato consentito l'uso di questi farmaci come trattamento concomitante durante il periodo dello studio. In caso di infezioni batteriche o virali, ad esclusione di quelle interessanti il tratto gastrointestinale, è stato consentito il trattamento antibatterico così come sono state consentite le terapie di lunga durata per malattie concomitanti non correlate alla colite ulcerosa (come l'ipertensione).

Questo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dalle commissioni etiche locali. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima del loro ingresso nello studio.

Farmaci utilizzati

La Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Parma, Italia) ha fornito sia le compresse da 5 mg di BDP che le compresse da 400 mg di 5-ASA. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con una compressa di BDP da 5 mg/die (una volta al giorno la mattina presto) oppure con sei compresse di 5-ASA da

400 mg al giorno (due compresse la mattina presto, due a pranzo e due la sera) per 4 settimane.

Disegno dello studio

Questo studio è stato effettuato secondo un disegno multicentrico, in singolo cieco, randomizzato e controllato. A motivo delle difficoltà tecniche nell'eseguire uno studio con un disegno in doppio cieco e double-dummy, è stato utilizzato il metodo dell'osservatore cieco di terza parte per valutare l'efficacia dei trattamenti testati. Allo scopo di assicurare valutazioni di efficacia non gravate da bias, i ricercatori che hanno effettuato gli esami istologici ed endoscopici e la valutazione dei sintomi clinici di colite ulcerosa erano in cieco per quel che concerne l'assegnazione del paziente al trattamento, mentre i ricercatori incaricati della terapia sono stati esclusi da tutte le valutazioni riguardanti l'efficacia.

Presso ciascun centro partecipante, l'assegnazione al trattamento è stata fatta da blocchi di quattro numeri estrapolati da un elenco di randomizzazione generato da un computer (software SAS, versione 6.08). I ricercatori che hanno assegnato i trattamenti da testare hanno controllato la compliance ad ogni visita conteggiando le compresse residue.

Procedure sperimentali

Nel corso della visita di screening (visita 1) i pazienti idonei hanno fornito il consenso informato per iscritto. Per ciascuno di essi è stata raccolta l'anamnesi ed è stata effettuata una valutazione clinica completa per determinare i segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica e diastolica), peso corporeo e parametri clinici della colite ulcerosa (frequenza delle evacuazioni, presenza di sangue nelle feci, condizioni generali).

Tutti i pazienti sono stati classificati in base ai risultati clinici e sottoposti a pancolonscopia per stabilire l'attività e l'estensione della malattia e per prelevare del tessuto per l'esame istologico durante la visita al basale (5-10 giorni dopo la visita di screening, visita 2) e al termine del periodo di trattamento di 4 settimane (visita 4). L'attività endoscopica è stata classificata in relazione ai criteri di Baron (20). Sono stati ottenuti campioni biotici della mucosa da ciascun segmento del colon (ascendente, trasverso, discendente e sigmoide) e dal retto per effettuare una stadiazione istologica della colite ulcerosa. Il grado di infiammazione nei campioni istologici è stato classificato in accordo con i criteri di Truelove e Richard (21). In ciascun paziente

è stato effettuato al basale e al termine del periodo di trattamento uno screening ematologico completo, comprendente la conta degli eritrociti (RBC), dei leucociti (WBC), la conta delle piastrine, l'azoto ureico, la glicemia, la creatininemia, l'alanino aminotransferasi, l'aspartato aminotransferasi, il sodio, il potassio, la velocità di sedimentazione degli eritrociti (ESR), la proteina C reattiva (CRP), le proteine sieriche totali e frazionate e il cortisolo plasmatico. Tutti i pazienti inclusi sono ritornati dopo 2 settimane (visita 3) per un controllo clinico completo, per valutare la compliance alla terapia per le 2 settimane successive di trattamento. Nel corso di questa visita è stato possibile eseguire un esame endoscopico se ritenuto necessario dai ricercatori. Le reazioni avverse sono state registrate nel corso di tutto lo studio. A ciascuna visita sono state monitorate la pressione arteriosa (BP), la frequenza cardiaca (HR) e il peso corporeo. La variazione del punteggio DAI secondo Sutherland *et al.* dalla visita 2 alla visita 4 è stata utilizzata come parametro primario di efficacia (18) (Tabella 1). Il miglioramento clinico è stato definito come una riduzione di almeno tre punti del punteggio DAI rispetto ai valori basali (pazienti "responders") (22).

I sintomi clinici di colite ulcerosa diversi da quelli inclusi nel DAI (consistenza delle feci, dolore addominale, tenesmo e presenza di muco nelle feci) (Tabella 2) e gli indici ematochimici di infiammazione (ESR, WBC e CRP) sono stati considerati come parametri secondari di efficacia.

Il parametro primario di sicurezza è stato l'effetto di BDP orale sulla produzione endogena di cortisolo, che è stata valutata misurando i livelli mattutini di cortisolo plasmatico e monitorando i segni di deplezione funzionale dell'asse ipofisi-surrene (edema agli arti inferiori, sindrome Cushing-simile, ipertensione, diabete). I campioni di plasma sono stati prelevati tra le ore 8.00 e le 10.00 del mattino dopo digiuno notturno (range normale 5-25 µg /dl) (23).

Analisi statistica

Il calcolo della grandezza del campione è stato basato sull'ipotesi che, dopo trattamento, l'80% dei pazienti nel gruppo BDP dovrebbe essere in remissione (punteggio DAI < 3) confrontato con il 60% del gruppo 5-ASA. Con un test a due code di $\alpha = 0.05$ e $1 - \beta = 0.80$, sono risultati necessari due gruppi di 80 pazienti. Sono stati utilizzati il *t*-test di Student e il test di Wilcoxon a due vie per confrontare i due gruppi di trattamento a livello basale. Il Wil-

Tabella 2 Variabili di efficacia secondarie

| Punteggio | |
|-------------------------------|---|
| <i>Consistenza delle feci</i> | |
| Normale | 0 |
| Parzialmente formate | 1 |
| Semi-liquide | 2 |
| Liquide | 3 |
| <i>Dolore addominale</i> | |
| Normale | 0 |
| Lieve | 1 |
| Moderato | 2 |
| Grave | 3 |
| <i>Tenesmo</i> | |
| Normale | 0 |
| Lieve | 1 |
| Moderato | 2 |
| Grave | 3 |
| <i>Muco nelle feci</i> | |
| Assente | 0 |
| Strie | 1 |
| Evidente | 2 |
| Abbondante | 3 |

coxon signed-rank test è stato usato per confrontare i parametri di efficacia dell'outcome dei due gruppi durante il trattamento e il test di Wilcoxon a due vie è stato utilizzato per confrontare le variazioni tra i gruppi dai valori basali al giorno 28. La distribuzione dei pazienti "in remissione" e "migliorati" nei due gruppi di trattamento è stata confrontata utilizzando il test del χ^2 .

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando l'intention-to-treat (ITT) e le valutazioni circa la sicurezza e l'efficacia sono state eseguite su tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco studiato e che hanno effettuato almeno una visita dopo quella al basale. I parametri ematochimici e quelli relativi alla funzionalità surrenalica sono stati analizzati con l'impiego del *t*-test di Student per dati appaiati e dati non appaiati rispettivamente intra- ed inter-trattamento. Come l'elenco di randomizzazione, l'analisi statistica è stata eseguita con software SAS, versione 6.08. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard della media (S.E.M.) eccetto quando indicato.

Risultati

I 177 pazienti arruolati (90 nel gruppo BDP e 87 nel gruppo 5-ASA) sono stati randomizzati al trattamento in 13 centri italiani. I gruppi non dif-

Tabella 3 Caratteristiche del paziente

| Variabili | BDP 5 mg/die n=90 | 5-ASA 2.4 g/die n= 87 | Valore di p |
|---|-------------------------|-----------------------------|----------------|
| Sesso (M/F), n | 57/33 | 50/37 | n.s |
| Età (anni) | 41.1 (1.6) | 45.4 (1.5) | n.s |
| Peso corporeo (kg) | 66.6 (1.6) | 69.0 (1.2) | n.s |
| Durata della malattia (anni) | 5.3 (0.5) | 5.4 (0.7) | n.s |
| Pazienti con colite ulcerosa del tratto sinistro del colon, n (%) | 58 (64.4) | 69 (79.3) | n.s |
| Pazienti con colite ulcerosa estesa, n (%) | 32 (35.6) | 18 (20.7) | <0.05 |
| DAI | 6.06 (0.20) | 5.30 (0.18) | < 0.05 |

I dati sono espressi come media (S.E.M.) eccetto quando indicato.

ferivano significativamente per le caratteristiche demografiche basali e per la durata della malattia, anche se, malgrado la randomizzazione, i pazienti con un punteggio DAI medio significativamente più elevato (6.07 vs. 5.31; $p < 0.05$) sono stati arruolati nel braccio BDP (Tabella 3). La maggior parte dei pazienti con colite ulcerosa ha presentato interessamento del tratto sinistro del colon esteso per 25-50 cm (71.8%). Tuttavia, rispetto al gruppo 5-ASA, il gruppo BDP ha incluso una percentuale di pazienti significativamente più elevata affetta da colite ulcerosa estesa (colon trasverso o pancolite) (35.6% vs. 20.7%; $p < 0.05$) (Tabella 3). Anche se lo studio è stato potenziato per l'analisi di tutti i pazienti, a cau-

sa della sua grandezza i soggetti con forme estese o che interessavano il lato sinistro del colon sono stati individuati *post hoc* per un'ulteriore indagine.

Venticinque pazienti (14.1%) non hanno completato lo studio: 18 (20%) nel gruppo BDP (otto pazienti sono stati persi al follow-up, quattro non hanno avuto una buona compliance al trattamento, quattro hanno avuto una risposta terapeutica insufficiente, un paziente ha alterato il protocollo e un paziente ha presentato l'insorgenza di un effetto collaterale) e sette (8%) nel gruppo 5-ASA (tre pazienti non hanno avuto una buona compliance al trattamento, due pazienti sono stati persi al follow-up, un paziente ha avuto una risposta terapeutica insufficiente e uno ha manifestato l'insorgenza di una concomitante malattia) (Figura 1). L'elevato numero di pazienti persi al follow-up potrebbe essere attribuibile a un tentativo di condurre lo studio in molti centri e dall'inclusione di pazienti ambulatoriali che, specialmente nel caso di gravità lieve della malattia con remissione rapida dei sintomi, non si sono presentati alle visite di follow-up.

Durante lo studio, solo un paziente (nel gruppo 5-ASA) ha ricevuto terapia antibatterica (ampicillina 2 g/die per via orale per 7 giorni a causa di una sindrome influenzale).

Valutazione dell'efficacia

Centocinquantadue pazienti (72 afferenti al gruppo BDP e 80 a quello 5-ASA) hanno completato il periodo di trattamento (Figura 1). In accordo con

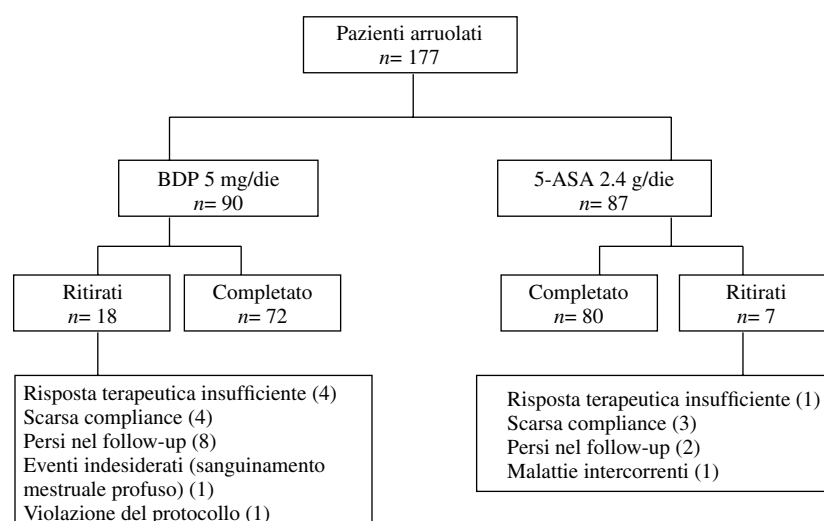


Figura 1 Profilo del trial.

l'analisi ITT, è stata valutata la variabile relativa al punteggio DAI di efficacia primaria in 73 pazienti del gruppo BDP e in 80 pazienti del gruppo 5-ASA: un paziente di ciascun gruppo ha completato il periodo di trattamento, ma ha rifiutato di sottoporsi ad altri controlli endoscopici dopo la visita basale e due pazienti del gruppo BDP e uno del gruppo 5-ASA sono stati sottoposti a pancolonscopia dopo 2 settimane di trattamento in occasione della visita 3, ma in seguito si sono ritirati dallo studio a causa di una risposta terapeutica insufficiente.

Alla visita finale il punteggio DAI medio è risultato significativamente ridotto rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento: da 6.10 ± 0.20 (media 6, range 3-10) al basale a 2.44 ± 0.29 (media 2, range 0-11) dopo trattamento nel gruppo BDP e da 5.29 ± 0.17 (media 5, range 2-9) a 2.03 ± 0.23 (media 1, range 0-9) nel gruppo 5-ASA (entrambi $p < 0.0001$ vs. valori basali). Questi risultati sono stati confermati anche dall'iniziale significativo miglioramento rilevato alla visita effettuata in 2^a settimana (visita 3) in entrambi i gruppi di trattamento e relativo ai singoli reperti clinici ed endoscopici inclusi nel punteggio DAI (frequenza delle evacuazioni, emorragia rettale, valutazione del medico dell'attività della malattia ed aspetto endoscopico della mucosa) [sempre $p < 0.0001$ vs. basale, eccetto per la valutazione del medico ($p < 0.01$ alla visita 3 in entrambi i gruppi di trattamento)] e alle variabili di efficacia clinica secondaria (consistenza delle feci, dolore addominale, tenesmo e muco nelle feci) (sempre $p < 0.0001$ vs. basale).

La valutazione istologica ha confermato i risultati clinici ed endoscopici con il punteggio medio di Truelove e Richard che si è ridotto da 1.76 al basale a 0.93 dopo trattamento nel gruppo BDP e da 1.62 a 0.90 nel gruppo 5-ASA ($p < 0.001$ vs. basale in entrambi i gruppi). Ventitré pazienti su 70 (32.9%) del gruppo BDP e 27 su 77 (35.1%) pazienti del gruppo 5-ASA hanno presentato remissione istologica. L'ESR si è ridotto significativamente rispetto ai valori basali in entrambi i gruppi (da 19.5 ± 1.68 a 15.3 ± 1.62 , $p < 0.05$ nel gruppo BDP e da 18.0 ± 1.63 a 13.8 ± 1.25 , $p < 0.01$) evidenziando una riduzione dell'infiammazione. Non sono state osservate alterazioni post-trattamento di WBC o della CRP.

Le percentuali di pazienti in remissione clinica e con un significativo miglioramento clinico non sono risultate significativamente differenti tra i due gruppi di trattamento, anche quando la colite estesa

o localizzata al tratto sinistro del colon è stata considerata in maniera indipendente ($p = \text{n.s.}$ in ogni caso) (Figure 2 e 3).

I risultati di questo studio suggeriscono anche che è più probabile che i pazienti con malattia estesa ottengano un miglioramento clinico superiore con BDP rispetto a 5-ASA. Una riduzione significativa del punteggio DAI medio è stata raggiunta in entrambi i gruppi: da 6.50 ± 0.27 (media 7, range 4-10) a 2.15 ± 0.42 (media 2, range 0-8) nel gruppo BDP e da 5.78 ± 0.41 (media 6, range 2-8) a 2.67 ± 0.55 (media 2.50, range 0-8) nel gruppo 5-ASA, $p < 0.0001$, con un punteggio DAI finale medio significativamente inferiore nel gruppo BDP ($p < 0.05$) (Figura 3). Inoltre, i pazienti affetti da colite ulcerosa localizzata al tratto sinistro del colon hanno ottenuto un miglioramento clinico significativo in entrambi i gruppi di trattamento ($p < 0.0001$) al termine del periodo dello studio, senza differenze nel punteggio DAI finale tra i gruppi (Figure 4 e 5) e con valori medi che si sono ridotti da 6 (range 3-10) a 2 (range 0-8) nel gruppo BDP e da 5 (range 2-9) a 1 (range 0-6) nel gruppo 5-ASA.

I singoli parametri clinici ed endoscopici del punteggio DAI (frequenza delle evacuazioni, emorragia rettale, valutazione del medico dell'attività della malattia ed aspetto della mucosa) e le variabili cliniche di efficacia secondarie (consistenza delle feci, dolore addominale, tenesmo e muco nelle feci) sono state analizzate separatamente per i sottogruppi con colite estesa e con interessamento del tratto sinistro del colon, come mostrato nella tabella 4 e nella tabella 5.

Nelle forme estese, la presenza di muco nelle feci non è risultata significativamente ridotta nel gruppo 5-ASA, mentre tutti gli altri parametri clinici ed endoscopici di efficacia primari e secondari al termine del periodo di osservazione sono risultati statisticamente migliorati in entrambi i bracci dello studio. Il miglioramento della frequenza delle evacuazioni e della consistenza delle feci, del sanguinamento rettale e del dolore addominale è iniziato dalla visita della 2^a settimana (visita 3) in entrambi i gruppi, mentre la presenza di muco nelle feci nel gruppo BDP, tenesmo nel gruppo 5-ASA e valutazione del medico della gravità della malattia in entrambi i gruppi sono migliorati solo al termine del periodo di trattamento. Nelle forme localizzate a sinistra, tranne la valutazione del medico [che non è risultata significativamente migliorata nel gruppo BDP ed è

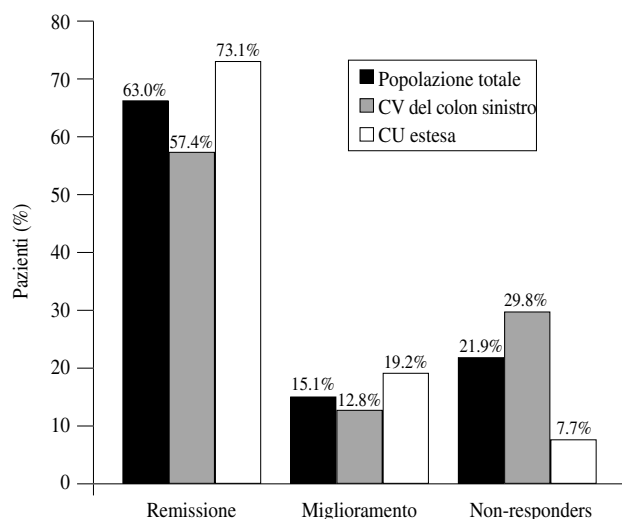


Figura 2 Percentuale dei pazienti responders nel gruppo BDP: popolazione totale ($n=73$), colite ulcerosa del colon sinistro ($n=47$), colite ulcerosa estesa ($n=26$).

migliorata solo al termine del periodo di trattamento nel gruppo 5-ASA ($p < 0.001$), le valutazioni di miglioramento delle settimane 2 e 4 di tutti gli altri parametri clinici ed endoscopici sono risultate simili nei due gruppi di trattamento.

Valutazione della sicurezza

Anche se sono rimasti nel range della normalità, i livelli mattutini di cortisolo plasmatico si sono statisticamente ridotti rispetto ai valori basali nel gruppo BDP: 16.13 ± 0.80 a 11.62 ± 0.79 $\mu\text{g/dl}$ al termine del trattamento ($p < 0.001$). In 9 su 67

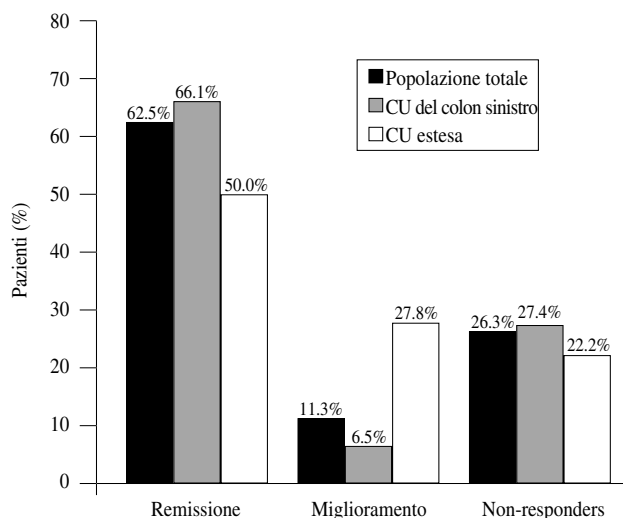


Figura 3 Percentuale dei pazienti responders nel gruppo 5-ASA: popolazione totale ($n=80$), colite ulcerosa del colon sinistro ($n=62$), colite ulcerosa estesa ($n=18$).

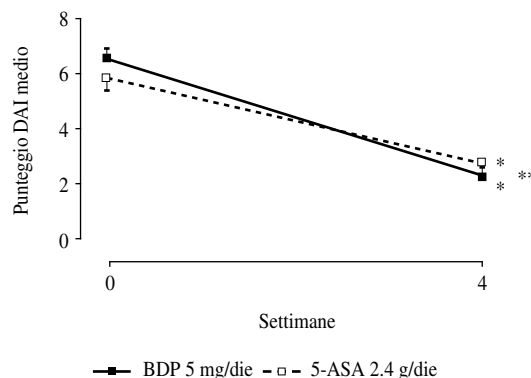


Figura 4 Disease Activity Index (DAI) nei pazienti con colite ulcerosa estesa nel gruppo BDP ($n=26$) e nel gruppo 5-ASA ($n=18$). I dati sono espressi come media \pm S.E.M. * $p < 0.0001$ vs. valori basali. ** $p < 0.005$ tra i trattamenti.

(13%) pazienti trattati con BDP i livelli di cortisolo hanno raggiunto valori inferiori a $5 \mu\text{g/dl}$, ma questi pazienti non hanno mostrato segni di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Al termine del periodo di trattamento, non sono state osservate in entrambi i gruppi modificazioni clinicamente importanti della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del peso corporeo o di altri parametri ematochimici. L'incidenza di eventi avversi è stata molto bassa in entrambi i gruppi di trattamento. Solo 2 su 177 (1.1%) pazienti hanno presentato reazioni avverse che sono state classificate come non gravi: una paziente del gruppo BDP ha riportato menorragia e uno del gruppo 5-ASA ha sviluppato sintomi influenzali.

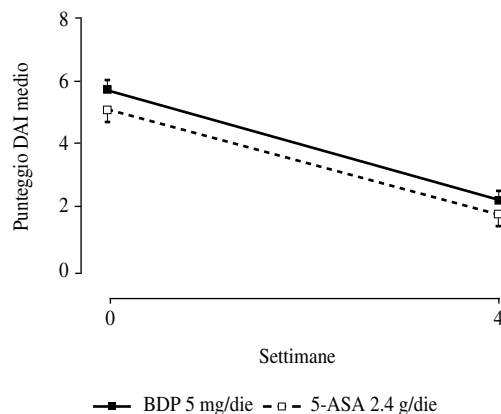


Figura 5 Disease Activity Index (DAI) nei pazienti con colite ulcerosa a sinistra nel gruppo BDP ($n=47$) e nel gruppo 5-ASA ($n=62$). I dati sono espressi come media \pm S.E.M. * $p < 0.0001$ vs. valori basali.

Tabella 4 Effetti del trattamento con BDP o 5-ASA sui singoli parametri DAI nei pazienti con colite ulcerosa estesa o del colon sinistro

| | Colite ulcerosa estesa | | | Colite ulcerosa del colon sinistro | | |
|---|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Valori basali | 2 settimane | 4 settimane | Valori basali | 2 settimane | 4 settimane |
| <i>BDP 5 mg/die</i> | | | | | | |
| Frequenza delle evacuazioni | 2.03 (0.11) | 1.23 (0.11) ^a | 0.65 (0.12) ^a | 1.71 (0.10) | 1.11 (0.10) ^a | 0.59 (0.10) ^a |
| Sanguinamento rettale | 1.53 (0.12) | 1.03 (0.13) ^b | 0.31 (0.12) ^b | 1.40 (0.09) | 0.87 (0.09) ^a | 0.37 (0.09) |
| Valutazione del medico dell'attività della malattia | 0.81 (0.10) | 0.63 (0.11) | 0.23 (0.10) ^c | 0.53 (0.08) | 0.38 (0.08) | 0.17 (0.06) |
| Aspetto della mucosa | 2.13 (0.11) | — | 0.96 (0.17) ^a | 2.19 (0.09) | — | 1.09 (0.14) ^a |
| <i>5-ASA 2.4 g/die</i> | | | | | | |
| Frequenza delle evacuazioni | 1.61 (0.20) | 0.94 (0.13) ^b | 0.83 (0.20) ^b | 1.45 (0.09) | 0.83 (0.08) ^a | 0.42 (0.07) ^a |
| Sanguinamento rettale | 1.39 (0.18) | 0.67 (0.11) ^c | 0.50 (0.15) ^c | 1.33 (0.07) | 0.72 (0.08) ^a | 0.32 (0.07) ^a |
| Valutazione del medico dell'attività della malattia | 0.78 (0.13) | 0.39 (0.12) | 0.33 (0.11) ^b | 0.46 (0.07) | 0.37 (0.06) | 0.16 (0.05) ^c |
| Aspetto della mucosa | 2.00 (0.14) | — | 1.00 (0.20) ^c | 1.94 (0.08) | — | 0.89 (0.11) ^a |

I dati sono espressi come medie (S.E.M).

^a $p < 0.0001$ vs. valori basali. ^b $p < 0.01$ vs. valori basali. ^c $p < 0.0001$ vs. valori basali.

Discussione

I corticosteroidi e gli aminosalicilati sono il cardine del trattamento delle riacutizzazioni di colite ulcerosa (24-26). Sin dagli anni '50, nei quali è stata stabilita per la prima volta l'efficacia terapeutica del cortisone nel trattamento della colite ulcerosa attiva (5,26), i corticosteroidi sistemici come il prednisolone sono diventati una terapia standard degli attacchi moderati di colite ulcerosa ma sono stati descritti effetti collaterali importanti correlati specialmente ad interferenza con la funzione del surrene (27). Al fine di rendere minima la tossicità, attualmente le formulazioni rettali hanno ampiamente sostituito le terapie sistemiche nel trattamento della colite distale (28,29). Tuttavia, le terapie orali sono

ancora necessarie quando la malattia è più estesa (24). Inoltre, le formulazioni orali sono di più facile somministrazione (specialmente quelle con l'ulteriore vantaggio della monosomministrazione giornaliera) e sono in genere più accettate dai pazienti. BDP, un corticosteroide con caratteristiche topiche (30), ha dimostrato efficacia e buona tollerabilità quando somministrato mediante clistere (9-15). Questa nuova formulazione orale di BDP è stata disegnata per apportare un potente effetto antinfiammatorio direttamente nella sede di infiammazione (per mezzo del suo elevato metabolismo di primo passaggio e del sistema di rilascio modificato dipendente dal pH) riducendo gli effetti collaterali sistemici quali la sindrome Cushing-simile e la soppressione dell'asse HPA.

Tabella 5 Effetti del trattamento con BDP o 5-ASA sulle variabili d'efficacia secondarie nei pazienti con colite ulcerosa estesa o del colon sinistro

| | Colite ulcerosa estesa | | | Colite ulcerosa del colon sinistro | | |
|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Valori basali | 2 settimane | 4 settimane | Valori basali | 2 settimane | 4 settimane |
| <i>BDP 5 mg/die</i> | | | | | | |
| Consistenza delle feci | 1.75 (0.11) | 1.13 (0.11) ^b | 0.62 (0.12) ^a | 1.57 (0.08) | 0.96 (0.11) ^a | 0.46 (0.09) ^a |
| Dolore addominale | 1.03 (0.11) | 0.47 (0.11) ^c | 0.23 (0.08) ^a | 1.07 (0.10) | 0.53 (0.10) ^a | 0.26 (0.08) ^a |
| Tenesmo | 1.19 (0.12) | 0.70 (0.14) ^b | 0.35 (0.16) ^c | 0.93 (0.11) | 0.49 (0.09) ^a | 0.22 (0.08) ^a |
| Muco nelle feci | 1.13 (0.11) | 0.67 (0.10) | 0.38 (0.11) ^c | 1.52 (0.10) | 0.87 (0.10) ^a | 0.41 (0.09) ^a |
| <i>5-ASA 2.4 g/die</i> | | | | | | |
| Consistenza delle feci | 1.72 (0.16) | 0.94 (0.13) ^c | 0.72 (0.18) ^c | 1.38 (0.09) | 0.83 (0.09) ^a | 0.37 (0.07) ^a |
| Dolore addominale | 1.28 (0.14) | 0.50 (0.15) ^c | 0.39 (0.16) ^c | 0.94 (0.09) | 0.42 (0.08) ^a | 0.19 (0.05) ^a |
| Tenesmo | 0.72 (0.14) | 0.44 (0.15) | 0.22 (0.10) ^b | 0.91 (0.10) | 0.46 (0.08) ^a | 0.23 (0.06) ^a |
| Muco nelle feci | 0.89 (0.16) | 0.56 (0.15) | 0.33 (0.14) | 1.23 (0.09) | 0.63 (0.07) ^a | 0.32 (0.07) ^a |

I dati sono espressi come medie (S.E.M).

^a $p < 0.0001$ vs. valori basali. ^b $p < 0.01$ vs. valori basali. ^c $p < 0.0001$ vs. valori basali.

Dopo uno studio preliminare che ha dimostrato che dosaggi di 5 e 10 mg/die hanno efficacia comparabile ma che una dose di 5 mg/die è in genere meglio tollerata e provoca ridotti effetti inibitori sui livelli di cortisolo plasmatico (31), è stato ritenuto utile trattare la colite ulcerosa attiva con aminosalicilati in associazione a BDP somministrato per via orale (19) o rettale (32) al fine di ottenere una rapida riduzione dell'infiammazione della mucosa e di migliorare la qualità della vita.

Questo studio controllato è stato il primo nel quale sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di BDP orale come terapia a breve termine della colite ulcerosa in fase attiva lieve o moderata rispetto ad un trattamento consolidato quale 5-ASA a rilascio ritardato. Il dosaggio del 5-ASA (2.4 g/die, sei compresse al giorno) è stato scelto poiché si trova ben all'interno del range terapeutico accettato (2-4 g/die) (3, 33) ed ha una durata terapeutica (4 settimane) che può essere considerata sufficiente per la risposta clinica nei pazienti con colite ulcerosa attiva (24) della suddetta gravità. I ricercatori che hanno eseguito tutti gli esami clinici, endoscopici ed istologici sono stati gli stessi che hanno assegnato in cieco la terapia ai pazienti, assicurando, in tal modo, valutazioni non gravate da bias. I pazienti, invece, non erano in cieco per le terapie assegnate e ciò deve essere considerato come una limitazione di questo studio. In assenza di un parametro di efficacia universalmente accettato nei trial sulla colite ulcerosa, è stato utilizzato il punteggio DAI ampiamente impiegato da Sutherland et al. (18) come principale valutazione di outcome. I due gruppi di trattamento sono risultati ben bilanciati per i parametri demografici e la durata della malattia; tuttavia, malgrado la randomizzazione, il braccio BDP ha incluso pazienti con sintomi più gravi di colite ulcerosa attiva rispetto al braccio di confronto.

Entrambi i farmaci hanno dimostrato effetti antinfiammatori sul colon e sul retto che si sono tradotti in un miglioramento clinico, endoscopico ed istologico significativo dopo il trattamento, con percentuali simili di pazienti in remissione clinica nel gruppo BDP (63%) rispetto al gruppo 5-ASA (62.5%). Sono state anche osservate differenze significative nei punteggi DAI rispetto ai valori basali in entrambi i gruppi di trattamento considerando anche la colite ulcerosa estesa o del tratto sinistro del colon, con i pazienti affetti da forme estese di colite ulcerosa (colon trasverso e

pancolite) trattati con BDP orale hanno mostrato di avere una probabilità più elevata di raggiungere un miglioramento clinico ed endoscopico significativo dopo 4 settimane rispetto ai pazienti con la stessa classificazione di malattia trattati con 5-ASA per via orale ($p < 0.05$ tra i gruppi). I risultati istologici hanno confermato i risultati clinici, con una riduzione significativa del punteggio di Truelove e Richard ottenuta in entrambi i gruppi al termine del periodo di trattamento. Considerando la maggiore gravità dei sintomi dei pazienti inclusi nel gruppo BDP, i risultati della somministrazione orale di BDP ottenuti in questo studio possono essere considerati incoraggianti. La tendenza verso una superiorità del trattamento BDP in monosomministrazione rispetto alla somministrazione t.i.d. di 5-ASA orale potrebbe essere confermata usando un dosaggio più elevato di BDP. La dose di BDP utilizzata in questo studio (5 mg) potrebbe essere stata troppo bassa per raggiungere il tratto sinistro o distale del colon in concentrazioni sufficienti o il rilascio del principio attivo potrebbe essere stato troppo lento. Infatti, il passaggio delle feci attraverso il colon distale è un processo abbastanza rapido nella fase attiva della colite ulcerosa (34) e così le parti più infiammate del colon potrebbero essere state esposte al farmaco in maniera intermittente e solo prima della defecazione. Queste considerazioni potrebbero spiegare i risultati migliori ottenuti nei pazienti con malattia estesa e la differenza non significativa con il braccio di confronto ottenuta nei pazienti con colite ulcerosa localizzata al lato sinistro del colon.

Pertanto, sono attualmente in corso studi sull'assorbimento colico di BDP orale a rilascio controllato nei pazienti con colite ulcerosa, per chiarire la quantità di una dose somministrata di BDP che viene realmente liberata ed assorbita nelle diverse parti del colon e se si paga un prezzo in termini di aumento della soppressione della funzionalità surrenalica e degli effetti collaterali con una dose superiore a 10 mg/die.

Come atteso, entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati (il 14% dei pazienti si è ritirato) con un solo paziente per ciascun gruppo che ha riportato effetti collaterali (menorragia in una paziente trattata con BDP e sintomi influenzali in un soggetto trattato con 5-ASA); questi effetti non sono stati considerati gravi e si sono risolti spontaneamente. Malgrado una riduzione statisticamente significativa rispetto ai valori basali, nessun paziente ha sviluppato sintomi attribuibili a soppressione dell'asse HPA.

In conclusione, la formulazione orale a rilascio controllato del corticosteroide BDP topicamente attivo, a una dose di 5 mg/die, ha determinato un miglioramento globale della malattia nei pazienti con colite ulcerosa estesa o del tratto sinistro del colon, in forma attiva, lieve o moderatamente grave, senza insorgenza di effetti collaterali sistemici derivati da soppressione dell'asse HPA. A motivo del buon profilo di sicurezza mostrato da BDP per via orale nel trattamento di 4 settimane della colite ulcerosa attiva, altri studi sono in corso per indagare sul rapporto dose-efficacia e sull'interferenza con la funzione HPA quando è consigliabile effettuare un trattamento di lunga durata.

Ringraziamenti

Oltre agli autori, sono stati coinvolti nello studio i seguenti ricercatori: F. De Iaco (Divisione di Gastroenterologia, Ospedale Sanremo - Imperia), G. Novelli (Dipartimento di Gastroenterologia, Ospedale "Umberto I", Ancona), M. Comberlato (Dipartimento di Gastroenterologia, Ospedale Regionale, Bolzano), D. Dato (Divisione di Endoscopia Digestiva, Ospedale Galleria, Genova), F. Ferrarini (Unità di Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia, Ospedale "C. Poma", Mantova), S. Bagnoli (Unità di Gastroenterologia, Ospedale Careggi, Firenze), M. Carrara (Divisione di Endoscopia Digestiva, Ospedale Bussolengo, Verona).

F. Gardini e M. Bocchi (Chiesi Farmaceutici S.p.A) hanno effettuato l'analisi statistica.

I ricercatori vogliono ringraziare la Chiesi Farmaceutici S.p.A, Italia, per il supporto nella conduzione di questo studio e la Farmaresa S.R.L., Italia per il monitoraggio del trial.

Bibliografia

- Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1628-36.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260-6.
- Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22.
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 298: 82-6.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
- Geier DL, Miner PB Jr. New therapeutic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992; 93: 199-208.
- Harris DM. Some properties of beclomethasone dipropionate and related steroids in man. *Postgrad Med J* 1975; 51: 20-5.
- Ardizzone S, Bianchi Porro GB. A practical guide to the management of distal ulcerative colitis. *Drugs* 1998; 55: 519-42.
- Campieri M, Cottone M, Miglio F, et al. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-6.
- Halpern Z, Sold O, Baratz M, Konikoff F, Halak A, Gilat T. A controlled trial of beclomethasone versus betamethasone enemas in distal ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 38-41.
- Bansky G, Buhler H, Stamm B, Hacki WH, Buchmann P, Muller J. Treatment of distal ulcerative colitis with beclomethasone enemas: high therapeutic efficacy without endocrine side effects. A prospective, randomized, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 288-92.
- Tytgat GNJ, Van Der Heide H, Van Den Brandt-Gradel V, Endert E, Wiersinga W. Comparison of beclomethasone dipropionate (BDP) and prednisolone 21-phosphate (PP) enemas in distal ulcerative colitis. A double blind study. *Gastroenterology* 1985; 88: 1620.
- Van der Heide H, Van den Brandt-Gradel V, Tytgat GN, et al. Comparison of beclomethasone dipropionate and prednisolone 21-phosphate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 169-72.
- Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.
- Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Topical treatment of ulcerative colitis using enemas containing 5-aminosalicylic acid and beclomethasone dipropionate. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 481-3.
- Steed KP, Hooper G, Ventura P, Musa R, Wilding IR. The *in vivo* behaviour of a colonic delivery system: a pilot study in man. *Int J Pharmaceutics* 1994; 112: 199-206.
- Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571-7.
- Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-8.
- Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-16.
- Baron JH, Cornell AH, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89-96.

- 21 Truelove SC, Richard WCD. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 1: 1315–8.
- 22 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Steiner BL, Batts KP, Lawson GM. Cyclosporine enemas for treatment-resistant, mildly to moderately active, left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 640–5.
- 23 Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fifteenth Edition. New York: McGraw-Hill, 2001; A-6.
- 24 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204–11.
- 25 British Society of Gastroenterology. Guidelines in Gastroenterology 4. Inflammatory Bowel Disease. London: BSG, 1996.
- 26 Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium: a report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1958; 2: 1072–7.
- 27 Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991; 6: 192–219.
- 28 Kumana CR, Seaton T, Meghji M, Castelli M, Benson R, Sivakumaran T. Beclomethasone dipropionate enemas for treating inflammatory bowel disease without producing Cushing's syndrome or hypothalamic pituitary adrenal suppression. *Lancet* 1982; 1: 579–83.
- 29 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–81.
- 30 Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Beclomethasone dipropionate. A reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis. *Drugs* 1984; 28: 99–126.
- 31 Rizzello F, Gionchetti P, Galeazzi R, et al. Oral beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a dose-finding study. *Adv Ther* 2001; 18: 261–71.
- 32 D'Arienzo A, Manguso F, Castiglione GN, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 254–7.
- 33 Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42: 761–3.
- 34 Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 934–40.

© 2003 Blackwell Publishing Ltd.

This is a translation of: M. Campieri, S. Adamo, D. Valpiani, A. D'Arienzo, D. D'Albasio, M. Pitzalis, P. Cesari, T. Casetti, G.N. Castiglione, F. Rizzello, F. Mancuso, G. Varolis, P. Gionchetti "Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomized study".

Originally published in *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 17: 1471-1480

© per questa edizione italiana 2003 Momento Medico S.r.l. - Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno

Tel. 089/3055511 (r.a.) - Fax 089/302450 - E-mail: momentomedico@momentomedico.it

03DT1088-08/03

Grafica, Impaginazione, Fotocomposizione, Edizione e Stampa Momento Medico

Allestimento Legatoria Industriale Mediterranea

Tutti i diritti per l'Italia di traduzione, riproduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo (compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati alla Momento Medico