

L'IMPATTO DELLA MALATTIA SU FATIGUE E QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA RETTOCOLITE ULCEROSA: STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

INTRODUZIONE

La Rettocolite Ulcerosa e la Malattia di Crohn sono malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD) che possono insorgere in qualsiasi momento della vita ma che solitamente colpiscono i giovani.

In particolare, la rettocolite ulcerosa (RCU) è un disordine infiammatorio del colon ad eziologia sconosciuta con decorso cronico ricorrente, ovvero essa è caratterizzata dall'alternanza di periodi di remissione con benessere soggettivo e di fasi di acuzie. La causa della malattia e i fattori che ne determinano l'andamento cronico sono sconosciuti. Le lesioni (infiammazione, erosioni, ulcere) sono confinate alla mucosa ed alla sottomucosa ed interessano sempre il retto con eventuale coinvolgimento del restante colon che viene colpito in modo continuo ed uniforme dall'ano al cieco. Come il morbo di Crohn (MC), l'RCU può essere una malattia debilitante e può portare allo sviluppo di complicanze. Non esiste un trattamento curativo, ma esistono farmaci che possono ridurre in maniera considerevole i segni e i sintomi della malattia e che possono anche indurre una remissione per lunghi periodi.

L'esordio della malattia avviene generalmente nei giovani adulti con un picco di incidenza tra i 25 e i 40 anni, ma tutte le età possono esserne colpite. In Italia la distribuzione della malattia non differisce da quella degli altri Paesi Europei con 5-6 nuovi casi/100.000 persone/anno ed una prevalenza di 60 – 70 casi/100.000 persone; tali dati epidemiologici sono rimasti stabili negli ultimi 25 anni (1,2).

Qualità di vita ed IBD-Q

La qualità della vita (*Quality of Life - QoL*) rappresenta oggi un'importante finalità delle cure mediche e più in generale della assistenza. Nel caso di malattie croniche come la rettocolite ulcerosa è preferibile parlare di *Qualità della vita correlata alla salute (Health related Quality of Life - HRQoL)* che può essere definita come il valore assegnato alla durata della vita tenuto conto dell'influenza delle limitazioni, dei cambiamenti delle capacità funzionali, delle alterazioni delle percezioni soggettive, degli impedimenti alle opportunità sociali che una malattia può determinare.

La valutazione della qualità di vita è pertanto ritenuta un indicatore fondamentale, non solo per valutare i risultati dell'assistenza, ma anche per stabilire l'efficacia di nuovi trattamenti nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate (3). Il punto di vista del paziente, attraverso le sue percezioni, credenze, emozioni, esperienze di vita quotidiana, diviene così un nuovo parametro, che si affianca agli indicatori clinici nella valutazione dell'esito dei trattamenti. (3,4). Il punto di vista del paziente si rivela tanto più importante quanto più la pratica medica ed epidemiologica si trova di fronte a quadri clinici complessi, spesso composti da patologie ad andamento cronico, per i quali gli interrogativi sulla quantità del vivere richiamano, con sempre maggiore insistenza, quelli della sua qualità (3). Lo scorso anno, Peyrin-Biroulet ha condotto un importante lavoro multicentrico mirato ad identificare dei target terapeutici selettivi nei pazienti con IBD. In questo studio gli obiettivi terapeutici identificati includevano oltre alla remissione clinica ed endoscopica, anche i cosiddetti PRO (*patient's reported outcome*), al fine di tentare di migliorare non solo il decorso della malattia ma anche la qualità di vita dei pazienti affetti (5).

Secondo la letteratura disponibile quattro variabili sicuramente influenzano la *Quality of Life* nei pazienti affetti da IBD: l'attività della malattia, il supporto sociale, lo stato psicologico e le strategie di approccio ai problemi (*coping*). In particolare riguardo al paziente affetto da RCU, Irvine e i suoi collaboratori hanno identificato l'attività di malattia come l'elemento che influenza maggiormente la qualità di vita dei pazienti. Anche altri fattori, quali le comorbidità, i problemi psico-sociali e l'aderenza alla terapia concorrono ad influenzare la QoL (6).

La qualità di vita in questa patologia cronica si delinea pertanto come un concetto multidimensionale, che comprende non soltanto fattori correlati alla malattia, ma anche fattori appartenenti alla dimensione psico-affettiva e agli aspetti socio-culturali (7).

Il questionario maggiormente utilizzato per la valutazione della qualità di vita correlata alla salute nei pazienti affetti da IBD è l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBD-Q)* (allegato 1). Guyatt e i suoi collaboratori svilupparono tale questionario nel 1989 presso l'Università canadese di Mc Master, selezionando i 32 elementi più frequenti e rilevanti riportati da 97 pazienti con IBD in conseguenza della malattia, e realizzando in questo modo uno strumento prettamente focalizzato sulle manifestazioni cliniche e sui problemi di questi pazienti, così come era già stato fatto per altre patologie quali neoplasie e BPCO (8).

La versione finale dell'IBDQ comprende 32 domande suddivise in quattro dimensioni principali: i sintomi gastrointestinali -direttamente correlati alle manifestazioni intestinali-, i sintomi sistemici -non direttamente correlati alla malattia intestinale-, i sintomi di disfunzionamento emotivo ed infine i sintomi di disfunzionamento sociale. I tempi di compilazione del questionario oscillano tra i 15 e i 20 minuti e, nel fornire le risposte, il paziente deve fare riferimento a come si è sentito nelle ultime due settimane.

Le opzioni di risposta sono inquadrate in una scala di 7 punti, dove 1 rappresenta la risposta peggiore e 7 la migliore. In questo modo il punteggio sarà variabile tra un minimo di 32 e un massimo di 224 (punteggio massimo di 70 per la dimensione dei sintomi intestinali, 35 per i sintomi sistemici, 84 per la dimensione emotiva e 35 per la dimensione sociale), ove il punteggio più alto corrisponde ad una migliore qualità di vita. Uno studio spagnolo condotto da Huamàn relativo ai valori cut-off dell'IBDQ definisce come qualità di vita comparabile a quella della popolazione generale un punteggio uguale o superiore a 209, con una sensibilità del 74 % e una specificità del 71% (9).

L'IBDQ è stato tradotto e validato in numerose lingue e differenti ambienti culturali, tra cui Regno Unito, Spagna, Germania, Grecia, Olanda, Svezia, Korea, Cina, mostrando una adeguata validità e affidabilità anche in Paesi diversi dal punto di vista linguistico, culturale e sociale (10). La traduzione e validazione del questionario italiano risalgono al 2011 con la creazione dell'I-IBDQ, ad opera di Ciccocioppo e dei suoi collaboratori (11).

Dati preliminari ottenuti da uno studio osservazionale recentemente condotto presso il nostro centro analizzando una coorte di 60 pazienti affetti da IBD (37 MC, 23 RCU) mediante la misurazione degli indici di attività di malattia (CDAI e CAI) e della qualità di vita tramite la somministrazione dell' IBDQ, hanno mostrato una significativa correlazione tra qualità di vita e attività di malattia ($p < 0.001$) come rappresentato nella Figura 1. Tali correlazioni sono inoltre risultate maggiormente significative nel sottogruppo di pazienti con RCU rispetto a quello dei pazienti con MC.

Fatigue FACIT-F

La *fatigue* – o fatica cronica - è uno dei sintomi principali riferiti dai pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (12,13). Essa è presente sia nelle fasi di riacutizzazione di malattia che durante i periodi di remissione, dove interessa comunque fino al 50% dei pazienti (14-23). La *fatigue* associata alle IBD non solo è uno dei sintomi principali lamentati dai pazienti, ma è anche uno di quelli con maggior impatto sulla qualità della vita influenzando sulle attività della vita quotidiana, su aspetti fisici, psicosociali, economici e occupazionali (24,25), anche se il meccanismo causale che lo lega non è completamente conosciuto e studiato (26). E' verosimile che nello sviluppo della *fatigue* siano implicate una serie di concause tra le quali l'attività di malattia, deficit nutrizionali come l'anemia, ma anche fattori psicologici potrebbero avere un ruolo eziologico (27).

La definizione di *fatigue* è mutuata dai lavori sui pazienti oncologici affetti ed considerata come un “senso di stanchezza o spossatezza persistente, del tutto sproporzionata rispetto al grado di esercizio o di attività della persona, e non in grado di regredire con il riposo né con il sonno” (28).

Naturalmente le molte sfaccettature e la soggettività del sintomo “fatica”, hanno sempre reso difficile la sua misura. In particolare, gli studi presenti in letteratura condotti per quantificare la *fatigue* nelle malattie infiammatorie croniche intestinali utilizzano diverse scale di misura e spesso più di una contemporaneamente. (29).

La scala FACIT-F - *Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue* - è una scala unidimensionale che è stata validata dapprima nei pazienti oncologici, quindi in alcune malattie croniche quali l’artrite reumatoide, il morbo di Parkinson e il Lupus sistemico eritematoso (30). Questa scala è composta da 13 *item* che indagano la stanchezza sperimentata dai pazienti nei 7 giorni precedenti ed il suo impatto nelle abituali attività quotidiane (allegato 2). Le risposte hanno un punteggio da 1 a 4 ed il punteggio finale ha uno *score* che varia da 0 a 52 punti, dove punteggi più bassi corrispondono ad un livello più alto di *fatigue*.

Nel 2011 Tinsley e collaboratori hanno validato questa scala su una coorte di 208 pazienti affetti da IBD, dimostrando che il FACIT-F è un valido strumento di misurazione della *fatigue* anche in questa popolazione (31). Nello studio peraltro i pazienti con IBD sperimentavano una *fatigue* superiore a quella della popolazione generale e di altre malattie croniche come l’artrite psoriasica.

OBIETTIVI PRIMARI E SECONDARI DELLO STUDIO

Obiettivo primario di questo studio osservazionale è valutare l’impatto che la rettocolite ulcerosa ha sulla *fatigue* e sulla qualità di vita nei pazienti che ne sono affetti, tramite la somministrazione dei questionari FACIT-F e IBD-Q.

Obiettivi secondari saranno quelli di valutare se eventuali variabili cliniche quali l’attività di malattia e l’anemia possano correlare con i questionari della fatica cronica e della qualità della vita.

METODI

Tutti i centri IG-IBD sono invitati a partecipare a questo studio osservazionale prospettico somministrando i 2 questionari (FACIT-F e IBD-Q) a tutti i pazienti affetti da RCU con età superiore ai 18 anni. I questionari, unitamente all’indice di attività di malattia (CAI) e al valore di emoglobina, verranno inseriti nel registro IG-IBD già predisposto per la raccolta dei dati clinici e biochimici dei pazienti e disponibile all’indirizzo <https://ibd.e-crf.it>. Lo studio avrà la durata di 12 mesi.

ANALISI STATISTICA E SAMPLE-SIZE

Nello studio verrà effettuata un’analisi descrittiva della *fatigue* indagata con il questionario FACIT-F e della qualità di vita tramite l’IBD-Q. Si valuteranno quindi le correlazioni tra ciascuno dei due punteggi (IBD-Q, FACIT-F) e tra *fatigue*, attività di malattia (CAI) e l’emoglobina. Si prevede di riuscire a reclutare nel corso dello studio circa 200 pazienti. Considerando una numerosità campionaria di 200 pazienti si può calcolare l’ampiezza

dell'intervallo di confidenza al 95% in diverse ipotesi di correlazione campionaria. In questo studio ci si attende di osservare correlazioni campionarie tra 0,5 e 0,8. Di seguito si riporta la tabella con le ampiezze degli intervalli nelle diverse ipotesi di correlazione campionaria:

Numeric Results for Two-Sided Confidence Intervals for One Correlation

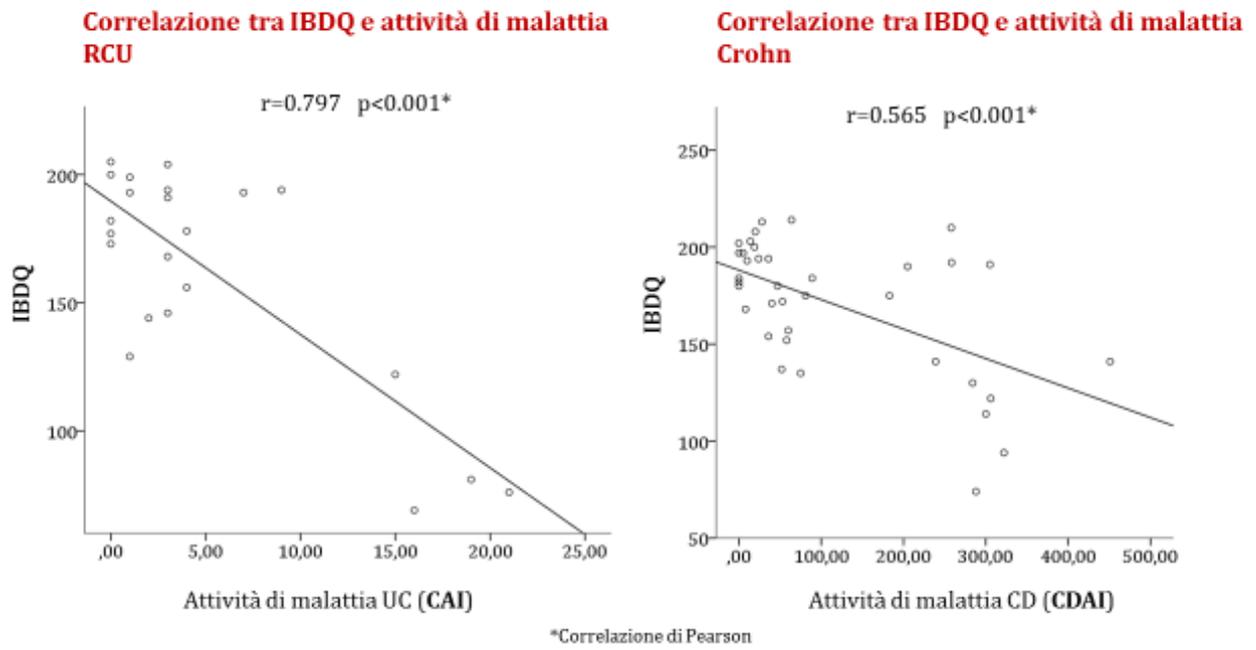
Confidence Level	Sample Size (N)	Correlation (R)	Lower Limit	Upper Limit
0,950	200	0,500	0,388	0,597
0,950	200	0,600	0,503	0,682
0,950	200	0,700	0,622	0,764
0,950	200	0,800	0,744	0,845

RISULTATI ATTESI E RICADUTA CLINICA

La *fatigue* è uno dei sintomi principali lamentati dai pazienti affetti da IBD, non solo durante le fasi di acuzie della malattia, ed è un determinante importante della qualità di vita. Oggi le cure mediche delle patologie croniche non possono prescindere dalla valutazione della la qualità di vita dei pazienti.

Questo studio osservazionale multicentrico si prefigge come obiettivo di valutare l'impatto che la rettocolite ulcerosa ha sulla *fatigue* e sulla qualità di vita, al fine non solo di "fotografare" la situazione odierna dei nostri pazienti, ma anche di identificare quegli *unmet need* che spesso non vengono considerati dagli studi clinici.

Fig. 1. Dati preliminari di correlazione tra qualità della vita e attività di malattia



BIBLIOGRAFIA

1. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:357–36.
2. Ranzi T, Bodini P, Zambelli A, Politi P, Lupinacci G, Campanini MC, Dal Lago AL, Lisciandrano D, Bianchi PA. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4 year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:657-61.
3. Scholl I, Zill JM, Härter M, Dirmaier J. An integrative model of patient centeredness a systematic review and concept analysis. *PLoS One* 2014;9:e107828.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324-38.
5. Daaleman TP, Shea CM, Halladay J, Reed D. A method to determine the impact of patient-centered care interventions in primary care. *Patient Educ Couns* 2014;97:327-31.
6. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Apr;14(4):554-65.
7. Irvine EJ. Review article: patients' fears and unmet needs in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20 Suppl 4:54-9.
8. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):804-10.
9. Huamán JW, Casellas F, Borrueal N, Peláez A, Torrejón A, Castells I, Masachs M, Varela E, Guarner F. Cutoff values of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire to predict a normal health related quality of life. *J Crohns Colitis*. 2010 Dec;4(6):637-41.
10. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 May;10(3):261-9.
11. Ciccocioppo R, Klersy C, Russo ML, Valli M, Boccaccio V, Imbesi V, Ardizzone S, Porro GB, Corazza GR. Validation of the Italian translation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Dig Liver Dis*. 2011 Jul;43(7):535-41.
12. De Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, Greenberg GR, Baron D, Steinhart AH, et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. *Am J Gastroenterol* 2001 Jun;96(6):1816–21.
13. Stjernman H, Tysk C, Almer S, Strom M, Hjortswang H. Worries and concerns in a large unselected cohort of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:696–706.
14. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J Gastroenterol* 2007 Apr 14;13(14):2089–93.
15. Minderhoud IM, Idenburg B, van Dam PS, Henegouwen GPV. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1088–93.
16. Van Langenberg DR, Gibson R. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32: 131–43.

17. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* 2004;53:1471–8.
18. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artes M, Jimenez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis* 2003;35:853–61.
19. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology* 2006;131:719–28.
20. Blomqvist P, Ekblom A. Inflammatory bowel diseases: health care and costs in Sweden in 1994. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1134–9.
21. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med* 2008;50:1261–72.
22. Stark R, Konig HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006;24:797–814.
23. Feagan BG, Bala M, Yan S, Olson A, Hanauer S. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:390–5.
24. Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2137–47.
25. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 106–14.
26. Graff LA, Vincent N, Walker JR, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1882–9.
27. Goldenberg BA, Graff LA, Clara I, et al. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108:1392–7.
28. Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud* 1996;33(519–529):519.
29. Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(5):505-16.
30. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 811–9.
31. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34(11-12):1328-36.