

ALSAL^{SA}



Volume n° 1
2018

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL
& CLINICAL
RESEARCH

**Sindrome dell'intestino
irritabile: *clinical review***

N. Caporaso, A. Craxì, F. Di Mario, V. Stanghellini, V. Savarino

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)
A. Arun (Ireland)
M. Basaronoglu (Turkey)
P. Bucher (Switzerland)
F. Cardia Salman (Brazil)
A. Ceriello (Spain)
V. De Leo (Italy)
A.F. De Rose (Italy)
J. Freire de Carvalho (Brazil)
J.C. Kasky (Uk)
M. Kubal (India)
J. Reyes Llorena (Cuba)
M. Miravittles (Spain)
R. Mendez (Puerto Rico)
D. Mona (Switzerland)
G. Popovic (Serbia)
F. Polverino (Usa)
M. Scarpellini (Italia)
T. Sapundzhieva (Bulgaria)
P. Tonino (Usa)
C. Trompetto (Italy)
E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)
Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della

riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:
Titolo

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Sindrome dell'intestino irritabile

V. STANGHELLINI

Introduzione

In ambito scientifico la “Sindrome dell'intestino irritabile”, sempre più spesso indicata anche nel nostro paese con l'acronimo “IBS” (dall'inglese *irritable bowel syndrome*), viene definita dai cosiddetti “Criteri di Roma” che da tempo sono stati adottati dalle Autorità Sanitarie a livello internazionale e sono giunti nel 2016 alla 4° edizione (Tabella 1).

Nella pratica clinica tuttavia i criteri di Roma non vengono mai applicati, così che è oggi corretto dire che con il termine IBS si dovrebbe indicare qualsiasi sintomo suggestivo di disturbi addominali suggestivi di coinvolgimento intestinale

Dolore addominale recidivante, in media, almeno 1 giorno alla settimana negli ultimi 3 mesi, associato a 2 o più delle seguenti caratteristiche:

- associato alla defecazione
- associato a modificazioni della frequenza delle evacuazioni
- associato a modificazioni della forma/consistenza delle evacuazioni (classificate secondo la Scala di Bristol (Fig. 1))

tali criteri devono essere rispettati negli ultimi 3 mesi ed essere iniziati da almeno 6 mesi

Tabella 1 - I criteri di Roma 4 per la sindrome dell'intestino irritabile.

Direttore di Struttura Complessa di Medicina Interna del Policlinico S.Orsola-Malpighi. Professore Ordinario di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Bologna.

(dolore, tensione, gonfiore) che si associ a modificazioni dell'alvo sia in senso stitico (IBS-C), che diarroico (IBS-D), che misto e cioè con alternanza di stipsi e diarrea (IBS-M). In passato era nota come “colite spastica” o “colite nervosa”, termini questi ormai passati in disuso anche perché si tratta di una malattia che interessa tutto l'intestino e non solo il colon. Si tratta di una sindrome molto più complessa di quanto generalmente percepito dall'opinione pubblica e dagli stessi medici, caratterizzata, oltre che dai suddetti sintomi anche da gonfiore, tensione, fastidio addominale, borborigmi accentuati. Il quadro clinico è reso ulteriormente complesso dalla frequente associazione tra IBS ed altre condizioni patologiche digestive (patologia da reflusso gastro-esofageo, dispepsia, nausea/vomito, ecc.) ed extra-digestive (dispnea, cardiopalmo, infezioni genito-urinarie, cefalea, fibromialgia, sindrome della stanchezza cronica, ecc.).

Il complesso quadro clinico che ne deriva non è affatto facile da gestire da parte del medico il quale, rassicurato dalla mancanza di rischi per la vita del paziente e scarsamente desideroso di mostrare una sua imperfetta conoscenza del problema e degli importanti progressi scientifici raggiunti negli ultimi anni, tende a gestirla con superficialità se non con sufficienza. Come inevitabile conseguenza dello scarso interesse mostrato

dai medici e della apparente normalità delle numerose indagini diagnostiche che generalmente vengono prescritte, il paziente finisce con il convincersi che si tratti di una malattia puramente psicosomatica in cui un intestino “perfettamente sano” è disturbato nelle sue funzioni da fattori psicologici, “rinverdendo” così il concetto di “colite nervosa” di antica memoria. Ad aggravare ulteriormente la situazione, gli stessi familiari ed amici dei pazienti con IBS, che subiscono indirettamente il peso della patologia, stentano a capirne il grado di severità, contribuendo così alla sensazione di abbandono e sfiducia vissuto dai pazienti.

Fino a 1/3 dei partners di pazienti con IBS ritengono che la sindrome interferisca con le relazioni di coppia, tanto che ritengono che l'IBS possa non essere altro che una scusa per evitare i rapporti. In realtà l'IBS è oggi stata chiaramente identificata come una patologia “micro-organica” del canale alimentare (vedi sotto) che, come molte altre condizioni patologiche digestive ed extra-digestive risente negativamente di stimoli negativi provenienti dal sistema nervoso centrale.

Una patologia frequente

L'IBS è una condizione patologica che interessa circa il 10% della popolazione generale a livello globale anche se ne sono state riportate prevalenze variabili dal 5% al 20%. Tale variabilità verosimilmente dipende non solo da diverse definizioni adottate nei vari studi, ma anche da differenze etniche, culturali e sociali che caratterizzano le diverse parti del mondo. I diversi sottotipi dell'IBS (IBS-C, IBS-D, IBS-M) sono grosso modo egualmente frequenti, rappresentando ciascuno circa 1/3 dell'intera sindrome. Indipendentemente dal sotto-tipo l'IBS è sicuramente più frequente nel sesso femminile (M/F = 1/1,5-3) e può interessare tutte le età con picchi in età pediatrica e tra i giovani adulti.

Non tutti i soggetti con sintomi compatibili con l'IBS rappresentano un reale problema clinico, data la natura non letale della malattia. Questi soggetti che manifestano solo sporadicamente sintomi non severi tendono ad autogestire i disturbi, non si rivolgono ai medici e non rappresentano un problema socio-economico di rilievo. Tuttavia l'IBS è spesso severa e determina una grave riduzione della qualità di vita per le per-

sone affette, oltre che rappresentare una causa di importanti costi sociali. Tutte le componenti che costituiscono la qualità di vita sono compromesse nei pazienti con IBS, rispetto alla popolazione generale, compresi aspetti fisici e psicologici, in modo paragonabile se non superiore ad altre patologie con manifestazioni cliniche cronicamente recidivanti quali asma, emicrania, artrite reumatoide, attacchi di panico.

Una patologia costosa

A causa della variabilità di severità e frequenza dei sintomi di IBS, non tutti i soggetti che ne sono affetti si rivolgono al medico per trovare soluzione al loro problema di salute. Coloro che accusano i sintomi più severi rappresentano il 25%-50% del totale e cercano aiuto rivolgendosi ad un medico (in Italia generalmente al proprio medico di famiglia).

Il problema è che, ad ulteriore dimostrazione della scarsa efficacia degli atteggiamenti diagnostico-terapeutici adottati dalla maggior parte dei medici non solo in Italia, ma anche in altri paesi, chi si rivolge al medico, tenderà a farlo ripetutamente, da 2 fino ad oltre 10 volte all'anno, dopo la prima visita. Non sorprende quindi che i pazienti finiscano col rivolgersi anche agli specialisti gastroenterologi, tanto che l'IBS da sola rappresenta il motivo del 50% di tutte le visite specialistiche gastroenterologiche in USA.

Oltre alle visite mediche i pazienti vengono sottoposti a numerose indagini diagnostiche, spesso inopportune e a volte anche ripetutamente per cercare patologie “macro-organiche” che in questa patologia non esistono. In Europa vengono sottoposti ad indagini diagnostiche 63%-84% dei pazienti con IBS. Le indagini diagnostiche richieste dai medici nei pazienti con IBS sono le più varie e si differenziano nei diversi paesi a causa non tanto di processi culturali, quanto piuttosto considerazioni finanziarie, o di disponibilità di strumenti diagnostici o consuetudini professionali.

In Italia le procedure più frequentemente impiegate sono ecografia (90%), colonscopia (50%) e studio radiologico del canale alimentare (35%).

Per quanto possa sorprendere un'altra importante voce di costi diretti è rappresentata dai ricoveri ospedalieri che, nonostante assolutamente inappropriati, sono relativamente fre-

quenti e, a causa della spesa relativa, rappresentano dal 25% al 30% di tutti i costi diretti indotti da questa condizione patologica. In realtà questi dati non devono stupire dal momento che le manifestazioni del dolore addominale che caratterizza l'IBS possono mimare molte altre malattie quali coliche biliari, patologie gastriche, pancreatiche o uro-ginecologiche che richiedono ricovero in ambiente ospedaliero, tanto è vero che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti affetti da IBS hanno una probabilità almeno doppia di essere sottoposti ad interventi di colecistectomia, appendicectomia o a carico dell'apparto uro-genitale che ovviamente sono spesso inutili, potenzialmente dannosi e sicuramente costosi. Dati recentemente ottenuti nel Pronto Soccorso di un grande ospedale universitario del Nord Italia dimostrano che il dolore addominale rappresenta il più frequente motivo di accesso dopo i traumi agli arti (Figura 1).

Anche la spesa farmaceutica riveste un ruolo significativo tra i costi sostenuti per la gestione clinica dell'IBS a livello internazionale. In Italia il 90% dei pazienti assume qualche tipo di farmaco, anche se solo il 48% su prescrizione medica. La tabella 2 riassume i risultati di uno studio condotto in 3 paesi europei sui costi diretti relativi alla gestione dell'IBS con alvo stitico. Come si può notare in Italia la gestione clinica dei pazienti con IBS è significativamente più economica rispetto a quanto avviene in Germania e Francia, nonostante una maggior prescrizione di farmaci, forse grazie ad una gestione complessivamente migliore e quindi ad un più raro ricorso al ricovero ospedaliero. A causa dei comportamenti più o meno appropriati con cui viene gestita questa condizione patologica, le proiezioni per i costi diretti annuali sono estremamente variabili oscillando dai 45-200 milioni di sterline in UK ai 3-4 miliardi di euro in

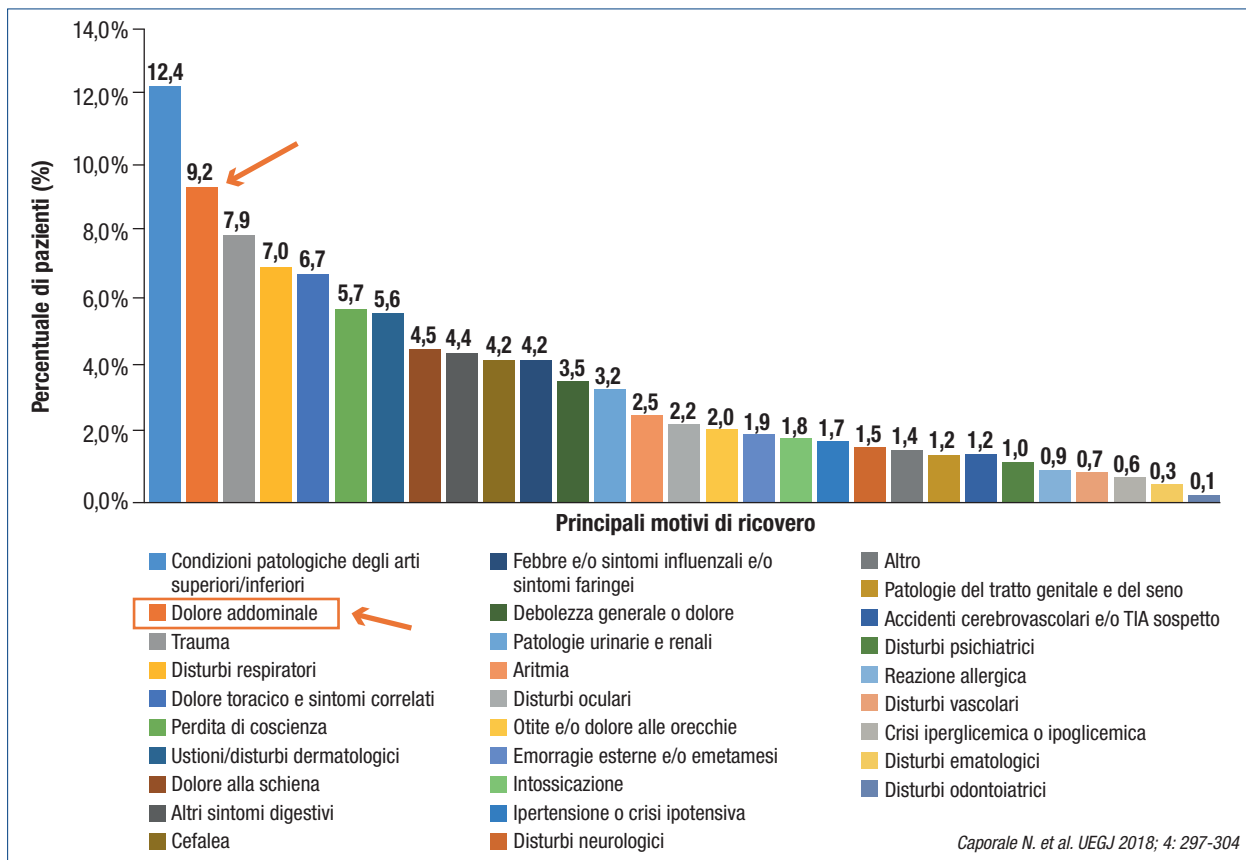


Figura 1 - Motivi di accesso al Pronto Soccorso del Policlinico S. Orsola-Malpighi in 2667 pazienti selezionati secondo uno schema di randomizzazione tra quelli visitati nei primi 6 mesi del 2013.

Germania. Nonostante si tratti di cifre estremamente elevate, esse verosimilmente sottostimano i reali costi sociali dell'IBS, dal momento che tale condizione patologica colpisce prevalentemente fasce di popolazione in età produttiva con ingenti ricadute in termini di costi indiretti quali quelli indotti

da assenteismo, presenteismo, effetti negativi sui familiari, ecc. Per tutti questi motivi l'IBS, al pari dell'ipertensione arteriosa, risulta essere complessivamente più costosa di altre condizioni patologiche estremamente severe quali asma e scompenso cardiaco.

	Popolazione tot. N = 525	Italia N = 112	Germania N = 102	Francia N = 59
Visite MMG (%)	73	58	78,4	76
N° medio viste MMG	4,9	6,4	nr	4,2
Visite specialistiche (%)	89,7	100	69,6	100
N° medio viste specialistiche	2,8	4,0	nr	2,2
PS/ricoveri (%)	18,1	13,4	18,6	16,9
Durata media ricoveri (giorni)	13,8	17,9	nr	5,7
Test diagnostici (%)	nr	74	66,7	nr
Prescrizioni farmacologiche (%)	65	41	54,9	51
Prescrizioni non-farm. (%)	67	82	69,6	61
Costo totale medio (Euro)	4.639	1.761	4.581	4.128

Tabella 2 - Utilizzazione di servizi della Sanità in Italia (12 mesi), Germania (6 mesi) e Francia (6 mesi).

Bibliografia di supporto

- Canavan C., West J., Card T.; "Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome". *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034.
- Frank L., Kleinman L., Rentz A., et al.; "Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparisons with other chronic Diseases". *Clin Ther* 2002; 24: 675-689.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., et al.; "Bowel disorders". *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.; "Functional bowel disorders". *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1489.
- Lovell R.M.; Ford A.C.; "Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.
- Thompson W.G.; "The road to Rome". *Gut* 1999; 45 (Suppl II): 1180
- Wong R.K., Drossman D.A., Weiland S.R., et al.; "Partner burden in irritable bowel syndrome". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 151-155.

TAKE HOME MESSAGE

1 L'IBS può essere diagnosticata sulla base di un'anamnesi accurata e pochi test diagnostici mirati

2 I Criteri di Roma IV rappresentano il punto di riferimento internazionale per la diagnosi di IBS

3 La frequente sovrapposizione dell'IBS con altre sindromi digestive rende complicato il compito del medico che deve gestirla

4 Circa il 10% della popolazione generale dei paesi industrializzati ne è affetto

5 L'elevato numero di pazienti coinvolti e una gestione non sempre lineare da parte dei medici è causa di visite mediche e indagini diagnostiche inutilmente ripetute, perdurare della malattia e, in definitiva, di elevati costi sociali

6 Il dolore addominale, tipico dell'IBS, è una delle principali cause di accesso ai reparti di Pronto Soccorso, in Italia e nel resto di Europa

Intestino irritabile. Patogenesi

V. SAVARINO

Introduzione

La sindrome dell'intestino irritabile è una condizione morbosa complessa con numerosi fattori che contribuiscono alla sua eziologia e alle varie alterazioni fisiopatologiche che la caratterizzano.

Dal punto di vista eziologico l'esistenza di anomalie genetiche è testimoniata dal fatto che non è raro che questo disordine compaia in individui appartenenti alla stessa famiglia e sia più frequente nei gemelli omozigoti che dizigoti. Inoltre, l'esistenza di eventi particolarmente stressanti nel corso della vita di alcuni pazienti, come gli abusi sessuali in età giovanile, depongono a favore di una componente psicologica importante nella genesi della malattia.

In questi ultimi anni alterazioni della flora batterica intestinale sono state dimostrate in molti pazienti con tale disordine, con particolare riguardo ad un eccesso o ad una anomala distribuzione dei numerosi batteri che albergano nel nostro intestino con la conseguenza di una marcata fermentazione e produzione di gas, che può indurre gonfiore e dolore. È stata riportata in alcuni studi l'esistenza di uno squilibrio tra le popolazioni batteriche intestinali rispetto ai soggetti normali con il risultato di una riduzione di lattobacilli e bifidobatteri ed un aumento di *streptococchi* ed *E. coli*. Inoltre, un certo numero di pazienti (10%-30%) ha sviluppato la malattia a distanza di qualche tempo da un episodio acuto di gastroente-

*Professore ordinario, Direttore U.O.C. Clinica Gastroenterologica
Direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie
dell'Apparato Digerente, Università degli Studi di Genova*

rite, anche di lieve entità, che evidentemente può condurre ad un danno permanente dei circuiti nervosi propri del sistema nervoso autonomo gastroenterico, denominato come "secondo cervello".

Dal punto di vista fisiopatologico molta enfasi è stata posta in passato sul ruolo delle alterazioni della motilità intestinale, confermate da studi manometrici molto sofisticati. I pazienti con la variante stiptica dell'intestino irritabile presentano, al contrario di quelli con variante diarroica, un ridotto numero di eventi motori nel colon e di contrazioni propagate di grande ampiezza. I pazienti stiptici hanno ovviamente un transito intestinale rallentato e quelli diarroici uno accelerato. Tuttavia, le suddette alterazioni motorie possono essere ritrovate anche in pazienti con malattie organiche enterocoliche e addirittura nei soggetti normali, per cui la teoria motoria ha perso rilevanza come unico fattore patogenetico.

Quindi, in seguito, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sulle alterazioni della percezione viscerale ed in particolare sugli stimoli provenienti dal canale alimentare, la cosiddetta "ipersensibilità viscerale".

Per esempio, la distensione del retto con un palloncino che si gonfia gradualmente suscita una sensazione di disagio o

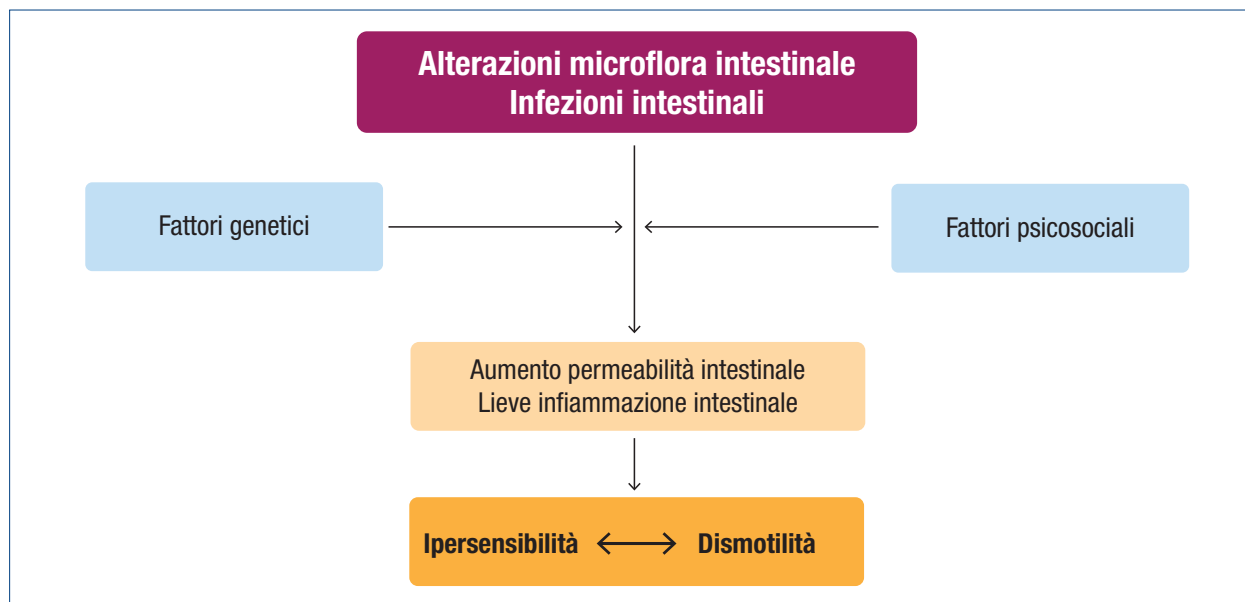


Figura 1 - Ipotetici meccanismi patogenetici dell'intestino irritabile.

dolore per volumi di aria significativamente inferiori nei pazienti con intestino irritabile che nei soggetti sani. Purtroppo, però, anche questa anomalia è presente in una percentuale variabile dal 20% al 70% dei pazienti a seconda degli studi e, quindi, questo fattore non è univoco.

La figura 1 è un tentativo puramente speculativo di fornire una possibile visione unitaria e sequenziale dell'azione dei vari fattori su descritti nell'attivazione della catena eziopatogenetica dell'intestino irritabile.

Sommariamente le alterazioni della flora batterica o le pregresse infezioni gastroenteriche, insieme alla predisposizione genetica ed ai disturbi della sfera psicologica potrebbero innescare un aumento della permeabilità intestinale ed un passaggio intra-mucoso di citochine infiammatorie, che avrebbero come risultato finale quello di alterare la motilità intestinale e/o la sensibilità viscerale.

Infine, disturbi di natura psicologica, quali ansia, depressione, paranoia, o somatizzazione sono stati frequentemente descritti in pazienti con intestino irritabile, anche se, oggi, essi non sono riconosciuti come fattori causali come si pensava in passato, ma sono semplicemente considerati come dei facilitatori o amplificatori della sintomatologia propria dell'intestino irritabile. Occorre ricordare, a tal proposito, che esiste un'asse intestino-cervello e quest'ultimo è la sede della

percezione dei sintomi, cioè dell'elaborazione dei messaggi che arrivano dalla periferia dei nostri visceri.

È possibile che i pazienti con intestino irritabile siano capaci di processare in maniera distorta ed esagerata gli stimoli di provenienza enterocolica. Il perdurare e la ricorrenza della sintomatologia nel tempo possono indurre, poi, ansia e depressione reattive in una sorta di circolo vizioso e da ciò deriva l'importanza di controllare con terapie adeguate anche tale componente psicologica.

Diagnosi

Nella maggior parte dei casi il medico può fare una diagnosi positiva di intestino irritabile senza ricorrere ad alcun esame ematochimico o indagine strumentale.

Questa proposizione è sostenuta oggi da tutte le linee guida nazionali ed internazionali ed è del tutto opposta a ciò che si affermava in passato, cioè che la diagnosi di un disordine funzionale intestinale si potesse raggiungere solo se si escludeva l'esistenza di patologie organiche alla base dei sintomi lamentati dai pazienti.

È ovvio che un approccio diagnostico di esclusione comporta l'esecuzione di un vasto pannello di esami di labora-

torio ed almeno di una colonscopia con biopsie, con conseguente notevole aumento della spesa sanitaria e del disagio per il paziente.

Quindi, ribadiamo che la malattia può essere diagnosticata semplicemente su base clinica, analizzando con attenzione i sintomi che il paziente presenta ed il loro comportamento nel tempo. I recenti criteri di Roma IV hanno confermato che si può porre diagnosi di intestino irritabile sulla base di tre semplici domande:

- a) è presente dolore addominale alleviato dalla defecazione?
- b) le feci sono più dure o più molli all'esordio del dolore?
- c) le evacuazioni sono più frequenti o più rare all'esordio del dolore?

Una risposta positiva a tutte le tre domande suddette è in grado di fornire una diagnosi chiara, perché l'intestino irritabile si caratterizza per la presenza costante di un dolore addominale cronico e ricorrente correlato all'evacuazione e associato ad una alterazione della frequenza e della consistenza delle feci. Al fine di rendere più facile la comunicazione tra medico

e paziente sull'aspetto delle feci, è stato proposto l'uso della scala di Bristol, che si basa essenzialmente su una caratterizzazione di tipo fotografico delle varie forme di materiale fecale espulso dal paziente (Figura 2).

Si parla di variante stiptica dell'intestino irritabile quando il paziente presenta meno di tre evacuazioni per settimana e di variante diarroica quando il numero delle evacuazioni giornaliere è superiore a tre. Inoltre, possono essere presenti altri sintomi più o meno frequenti, come l'urgenza a defecare, muco nelle feci, evacuazione dolorosa, sensazione di evacuazione incompleta, gonfiore addominale. La presenza di sangue rosso vivo od occulto nelle feci esclude di per sé la diagnosi di intestino irritabile. Ovviamente i disturbi suddetti devono essere presenti almeno 1 giorno alla settimana negli ultimi 3 mesi e l'esordio di essi deve risalire ad almeno 6 mesi prima. È piuttosto frequente che i pazienti con intestino irritabile lamentino altri disturbi propri di disordini funzionali appartenenti a tratti più alti dell'apparato digerente, quali la piroisi funzionale e la dispepsia funzionale, a conferma dell'esistenza di un disturbo più generalizzato del sistema nervoso autonomo gastroenterico oppure la combinazione con disturbi ex-



Figura 2 - Bristol Stool Form Scale.

Anamnesi	- Perdita di peso non intenzionale - Inizio della malattia in pazienti > 60 anni - Storia familiare di cancro o malattia infiammatoria cronica intestinale - Sanguinamento rettale
Esame fisico	- Reperti obiettivi anormali - Ricerca del sangue occulto fecale positiva
Esami di laboratorio	- Anemia - Leucocitosi - Anomalie biochimiche (TSH, PCR, Calprotectina fecale, IGA anti-transglutaminasi)

Tabella 1 - Segni di allarme.

tra-digestivi, quali la fibromialgia, la cefalea, la sindrome da fatica cronica e la cistite interstiziale.

Qualora il paziente presentasse sintomi di allarme (Tabella 1) o vi fossero dubbi diagnostici, il medico deve necessariamente ricorrere ad approfondimenti supplementari sotto forma sia di esami ematochimici sia di indagini strumentali. Tra i primi ricordiamo l'utilità di effettuare dosaggi del TSH per escludere tireopatie, PCR e calprotectina fecale per escludere malattie infiammatorie croniche intestinali, IGA anti-transglutaminasi per escludere celiachia, emocromo e ricerca del sangue occulto fecale per escludere anemia, esame parassitologico delle feci e, tra le seconde, colonscopia con biopsie e tecniche di *imaging* addominale. Un *breath test* al lattosio potrebbe essere preso in considerazione quando un'intolleranza al lattosio rimane dubbia nonostante una dieta di esclusione ed un *breath test* al lattulosio o al glucosio potrebbe servire per diagnosticare una contaminazione batterica del tenue (SIBO), che dà una sintomatologia simile a quella dell'intestino irritabile in soggetti a rischio, come coloro che fanno uso cronico di PPI o che hanno stipsi ostinata o che hanno

subito interventi chirurgici demolitivi con ampie anastomosi che favoriscono il transito prossimale di germi dal colon.

Se i casi dubbi vengono risolti a favore dell'intestino irritabile grazie alla negatività degli esami suddetti, ricordiamo anche che studi su ampie casistiche hanno dimostrato che una diagnosi correttamente formulata resta sostanzialmente stabile nel tempo e che tale disordine funzionale non predispone allo sviluppo di malattie gravi come il cancro colo-rettale e le malattie infiammatorie croniche intestinali né influenza minimamente l'aspettativa di vita dei pazienti.

Bibliografia di supporto

- Boeckstaens G.E. et al.; "Phenotyping of subjects for large scale studies on patients with IBS". *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1134-1147.
- Drossman D.A.; "Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV". *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1269.
- Ford A.C. et al.; "Irritable bowel syndrome". *New Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578.
- Lacy B.E. et al.; "Bowel disorders". *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.

TAKE HOME MESSAGE

- 1 L'intestino irritabile è una condizione morbosa complessa, la cui patogenesi è legata alla coesistenza di molteplici alterazioni fisiopatologiche
- 2 Oltre all'intervento di anomalie della motilità intestinale e della sensibilità viscerale, negli ultimi anni si sono avuti importanti riscontri oggettivi dell'esistenza di modificazioni della flora batterica intestinale. I disturbi di natura psicologica (ansia e depressione) possono poi contribuire a processare in maniera distorta ed esagerata gli stimoli di provenienza enterocolica
- 3 Sommarariamente si può ipotizzare che le alterazioni della flora batterica intestinale e le pregresse infezioni enterocoliche, insieme ad elementi di predisposizione genetica e disturbi della sfera psicologica, possano portare ad un aumento della permeabilità intestinale con passaggio intramucoso di citochine infiammatorie, che alterano la motilità e/o la sensibilità viscerale
- 4 Oggigiorno la diagnosi di intestino irritabile si può porre su base clinica senza ricorrere ad alcun esame ematochimico o strumentale
- 5 È fondamentale la presenza di dolore addominale, che è in genere alleviato dalla defecazione ed è associato ad alterazione della forma del materiale fecale (più o meno consistente) e della frequenza delle evacuazioni (stipsi o diarrea)
- 6 La presenza di sintomi e segni di allarme (calo ponderale non intenzionale, anemia, anomalie riscontrate all'esame obiettivo, etc.) e soprattutto la positività di sangue fecale occulto o manifesto escludono di per sé la diagnosi di intestino irritabile

Principi generali per la personalizzazione della terapia adiuvante nella IBS

N. CAPORASO

Introduzione

La probabile multifattorialità dell'eziopatogenesi della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e la varietà/variabilità dei sintomi fanno sì che la strategia terapeutica dell'IBS debba essere elaborata su base individuale e che debba rivolgersi al sintomo predominante riferito dal paziente. Il carattere funzionale della patologia richiede non solo la caratterizzazione dei sintomi - ai quali si rivolge la terapia farmacologica - ma anche e prioritariamente, dello stile di vita, delle relazioni sociali, del disagio psicologico e delle abitudini alimentari.

Esercizio Fisico

L'esercizio fisico può portare ad un miglioramento sintomatologico in molte condizioni funzionali, quali ad esempio la stanchezza cronica e la fibromialgia. Tuttavia, ci sono pochi studi che esaminano questo approccio in IBS. In uno studio svedese, 102 pazienti con tutti i sottotipi di IBS venivano randomizzati in due gruppi: un gruppo effettuava un moderato aumento dell'attività fisica per 12 settimane, ricevendo consulenza da un fisioterapista, l'altro gruppo manteneva il proprio stile di vita, ma con il supporto dello stesso fisioterapista.

*Professore ordinario di Gastroenterologia presso il Dipartimento Universitario di Medicina Clinica e Chirurgica.
Direttore U.O.C. di Gastroenterologia ed Epatologia.
Direttore Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia,
Università degli Studi di Napoli "Ferdinando II", Il Policlinico*

I pazienti del braccio attivo venivano invitati ad effettuare 20-60 minuti di attività fisica da moderata a vigorosa 3-5 giorni alla settimana, e i punteggi dei sintomi erano migliorati in modo significativo rispetto a quelli del braccio di controllo, con una riduzione del punteggio medio del 51%, rispetto al 5% ($p = 0,03$). L'effetto dell'esercizio fisico in base al sottotipo di IBS non era riportato in questo studio. Dopo 12 settimane veniva offerto l'intervento attivo anche al braccio di controllo, e in un successivo *follow-up* di tutti gli individui che avevano aumentato la loro attività fisica, il 54% dei pazienti avevano una riduzione del 50% dei punteggi di gravità dei sintomi. Anche la pratica dello yoga ha dimostrato una riduzione dei sintomi dell'IBS sia nelle popolazioni adulte che negli adolescenti. Lo yoga è stato identificato come un esercizio in grado di aumentare il tono simpatico, che è diminuito nei pazienti con IBS-D. In uno studio di due mesi, un gruppo praticava yoga due volte al giorno, mentre un altro gruppo riceveva il trattamento convenzionale con 2-6 mg di

loperamide al giorno. I risultati di tale studio dimostrano che lo yoga determina un miglioramento dei sintomi dell'IBS allo stesso modo del trattamento farmacologico. Una recente revisione sistematica ha concluso che lo yoga potrebbe essere un trattamento semplice e sicuro nei pazienti con IBS.

Modifiche dietetiche

Una larga percentuale di pazienti con IBS ritengono che i loro sintomi siano associati ad una alterata sensibilità agli alimenti. A tutt'oggi, il meccanismo patogenetico all'origine di tale fenomeno è poco chiaro, sebbene sia ben stabilito che un cambiamento delle abitudini dietetiche può alterare rapidamente il microbiota intestinale. Inoltre, per molti anni elevati livelli di fibre insolubili sono stati implicati nell'esacerbazione dei sintomi dell'IBS, nonostante ai pazienti con IBS venga spesso suggerito un incremento nell'assunzione di fibre alimentari. La scarsa disponibilità di evidenze scientifiche in questo campo è prevalentemente legata alla scarsa qualità degli studi disponibili. La maggior parte degli studi pubblicati sugli interventi dietetici in IBS presentano limiti legati al piccolo numero di soggetti reclutati e alla mancanza di valutazione in cieco; inoltre in molti casi è stato utilizzato un disegno *crossover*, quindi in assenza di un reale gruppo di controllo. Nonostante questo, nel Regno Unito, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nell'assistenza primaria raccomanda una dieta a basso contenuto in FODMAP come trattamento di prima linea per i pazienti con IBS. Negli ultimi anni, una dieta a basso contenuto in oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi e polioli (FODMAP) è stata proposta per i pazienti con IBS, specie per i pazienti con IBS-D o per quelli che presentano come sintomo predominante il meteorismo. Anche in questo caso le evidenze sono al momento contrastanti.

In un *trial* randomizzato, *crossover* di pazienti con IBS, una dieta a basso contenuto in FODMAP riduceva significativamente alcuni sintomi gastrointestinali, inclusi gonfiore e dolore addominale. Diversamente in un altro studio randomizzato, una dieta a basso contenuto in FODMAP riduceva i sintomi di IBS, ma senza differenze statisticamente significative con il tradizionale approccio alimentare per i pazienti con

IBS, basata su pasti regolari, con l'esclusione di pasti abbondanti, e riduzione dell'assunzione di grassi, fibre insolubili, caffeina, e cibi che producono gas come i legumi.

In effetti, la dieta a basso contenuto in FODMAP è piuttosto restrittiva, non equilibrata e spesso difficile da seguire a lungo termine; quindi chi la intraprende dovrebbe farlo sotto il diretto controllo di un dietista esperto. Infine, è dimostrato che la dieta a basso contenuto di FODMAP influenza negativamente il microbiota intestinale. Per quanto riguarda il glutine, uno studio di recente pubblicazione ha dimostrato che la sua esclusione dalla dieta non è in grado di esercitare un effetto benefico nei pazienti con IBS. A prescindere dai sottotipi o dai sintomi predominanti di IBS, in generale un primo approccio basato su modifiche dello stile di vita e su modificazioni dietetiche, può fornire sollievo dai sintomi per molti pazienti senza necessità di ulteriori interventi. Questi includono la promozione di una maggiore attività fisica e l'incoraggiamento delle abitudini alimentari corrette come la limitazione dell'assunzione di alcol, caffeina, grassi animali, cibi piccanti ed alimenti che producono gas. In questa fase può essere considerata la possibilità di intolleranza al lattosio con eventuale limitazione del latte e dei prodotti lattiero-caseari e la modifica della fibra dietetica. I pazienti che non rispondono o sono refrattari alle misure di cui sopra possono essere sottoposti a terapie farmacologiche o a trattamenti psicologici insieme ad interventi dietetici più mirati. Con la maggiore comprensione della fisiopatologia dell'IBS, sono stati sviluppati agenti farmacologici che agiscono sui meccanismi patogenetici della malattia e quindi sono in grado di trattare molti sintomi di IBS associati alle specifiche varianti cliniche.

Aspetti psicologici

I pensieri, le emozioni e i comportamenti sono correlati alla fisiopatologia intestinale e alle manifestazioni sintomatologiche dell'IBS in senso bi-direzionale. L'approccio psicologico e/o comportamentale può aiutare i pazienti con IBS a controllare e ridurre il dolore e il disagio ed è considerato ausiliario e in grado di migliorare la risposta ai trattamenti medici.

Diversi tipi di interventi psicologici si sono dimostrati efficaci nel miglioramento dei sintomi da IBS, in modo particolare la

terapia cognitivo-comportamentale (CBT), l'ipnoterapia, la psicoterapia multicomponente e la psicoterapia dinamica. La CBT è la forma più studiata tra le terapie psicologiche ed è associata al miglioramento complessivo dei sintomi in IBS, con una buona efficacia a breve e a lungo termine. Nella pratica clinica, la disponibilità limitata di terapisti specializzati nell'applicazione della terapia psicologica ai problemi gastrointestinali, gli elevati costi di erogazione del trattamento e le difficoltà pratiche per i pazienti di programmare visite set-

timanali sono fattori limitanti la diffusione di questo tipo di approccio. Ne consegue che alcuni autori suggeriscono di riservare queste strategie ad una seconda linea di trattamento. In conclusione, allo stato attuale, l'approccio terapeutico alla IBS deve essere fortemente personalizzato con l'utilizzo di diverse modalità terapeutiche, da combinare in relazione al caso specifico tenendo conto di variante clinica, età, sesso ed eventuali comorbidità del paziente. L'efficacia e gli effetti collaterali dei diversi approcci terapeutici sono riportati in tabella 1.

Terapia	Efficacia riportata	Qualità delle evidenze	Limiti	Effetti collaterali
Fibre solubili (<i>psyllium</i>)	Efficace	Moderata	Solo un RCT	Diarrea, stipsi, meteorismo
Dieta senza glutine	Non efficace	Bassa	Solo un <i>trial</i> clinico	Aumento ponderale, rischio cardiovascolare
Dieta a basso contenuto in FODMAP	Efficace	Moderata	RCT disomogenei	Piuttosto restrittiva, non equilibrata e spesso difficile da seguire a lungo termine; può influenzare negativamente il microbiota intestinale
Esercizio fisico	Efficace	Bassa	Pochi RCT	Sicuro
Yoga	Potrebbe essere efficace	Bassa	Pochi RCT	Sicuro
Psicoterapia	Migliora la risposta ai trattamenti medici	Moderata	Elevati costi di erogazione, difficoltà pratiche di programmare visite settimanali	Sicura

RCT: *trial clinico randomizzato*

Tabella 1 - Caratteristiche dei trattamenti non farmacologici in IBS.

Bibliografia di supporto

- Biesiekierski J., Peters S., Newnham E., Rosella O., Muir J., Gibson P.; "No effects of gluten in patients with self-reported nonceliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates". *Gastroenterology* 2013; 145: 320-328.
- Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S.; "Irritable bowel syndrome: A clinical review". *JAMA* 2015; 313: 949-958.
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J.; "Irritable Bowel Syndrome". *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578.
- Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al.; "Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis". *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350-1365.
- Halmos E., Christophersen C., Bird A., Shepherd S., Gibson P., Muir J.; "Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment". *Gut* 2015; 64: 93-100.
- Halmos E., Power V., Shepherd S., Gibson P., Muir, J.; "A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome". *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.
- Johannesson E., Simren M., Strid H., Bajor A., Sadik R.; "Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial". *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915-922.
- Laird K.T., Tanner-Smith E.E., Russell A.C., et al.; "Short-term and longterm efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 937-947.
- Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F., Andresen V., Barbara G., Corsetti M., Emmanuel A., Hungin A.P.S., Layer P., Stanghellini V., Whorwell P., Zerbib F., Tack J.; "Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice". *United European Gastroenterol J* 2017; 5 (6) 773-788.
- Schumann D., Anheyer D., Lauche R., Dobos G., Langhorst J., Cramer H.; "Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (12): 1720-1731.

TAKE HOME MESSAGE

- 1 L'eterogeneità dell'IBS rende difficile formulare un algoritmo terapeutico unico per tutti i pazienti e, quindi, la gestione di questa malattia deve avere un approccio personalizzato
- 2 L'esercizio fisico e lo yoga sono trattamenti non farmacologici semplici e sicuri nei pazienti con IBS
- 3 L'utilizzo di fibre solubili (ed es psyllium) potrebbe controllare efficacemente la sintomatologia globale del paziente con IBS indipendentemente dalla variante clinica dell'IBS stessa
- 4 La sola dieta senza glutine non è in grado di migliorare la sintomatologia del paziente ed è un approccio non sostenuto da evidenze scientifiche
- 5 La dieta a basso contenuto in FODMAP è considerata efficace nella gestione iniziale del paziente con IBS, ma deve essere utilizzata per brevi periodi e sotto la guida di un dietista esperto
- 6 Diversi interventi psicologici si sono dimostrati efficaci nel miglioramento dei sintomi dell'IBS, compresa la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), l'ipnoterapia, la psicoterapia multicomponente e la psicoterapia dinamica, sebbene la loro diffusione nella pratica clinica sia limitata dai costi e dalle difficoltà organizzative

Farmacoterapia: antispastici, ansiolitici e antidepressivi

F. DI MARIO

Antispastici e antidepressivi (le vie del dolore sono infinite)

*Professore di Gastroenterologia, Università di Parma
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Ospedale Maggiore, Parma*

Il dolore rappresenta una caratteristica essenziale nella sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS degli AA anglosassoni) ed è un target terapeutico importante nella gestione del singolo paziente. Gli antispastici (anticolinergici, antimuscarinici, agenti rilassanti direttamente il muscolo liscio, bloccanti i canali del calcio...) sono tra i farmaci più prescritti per alleviare il dolore insorgente negli attacchi acuti o prima dei pasti nei pazienti con sintomi postprandiali, consistendo il loro obiettivo la riduzione dello spasmo muscolare liscio e quindi la risoluzione temporanea dei crampi addominali. Una motilità gastrointestinale anomala è infatti un importante meccanismo patofisiologico nell'IBS, unitamente all'ipersensibilità viscerale. Gli studi che hanno valutato la loro efficacia non sono molti e i risultati offerti in alcuni casi sono disomogenei; risultano però utili nelle forme in cui prevale il dolore.

In una meta-analisi di 26 studi controllati in doppio cieco è stato rilevato un miglioramento clinico nel 62% dei pazienti e la riduzione del dolore addominale nel 64%, con superiorità dimostrata rispetto al placebo (rispettivamente 35% e 45%). Diverse revisioni hanno valutato l'eterogeneità nei vari principi attivi utilizzati; Ford *et al* hanno confermato l'evidenza dell'efficacia dell'otilonio bromuro nella gestione del dolore

addominale e della sintomatologia generale, risultata significativa in 4 studi che hanno valutato 435 pazienti complessivamente. Un altro ammonio quaternario è l'octatropina metilbromuro, usato da diversi anni per le sue caratteristiche anti-muscariniche nel sollievo sintomatologico dello spasmo muscolare tipico dell'IBS, con buona tollerabilità. Interessanti risultati sono emersi anche nell'utilizzo dell'olio essenziale di menta piperita, dovuti all'effetto spasmolitico del mentolo su un canale permeabile al calcio (TRPM8) espresso anche in afferenze analgesiche, anche se ad oggi mancano studi su campioni significativi. Poynard *et al* hanno considerato 23 studi randomizzati sull'utilizzo di agenti spasmolitici di vario tipo e valutato un miglioramento globale nel 56% dei pazienti, statisticamente significativo in confronto al placebo (38%).

In particolare, l'effetto rapido (entro un'ora) di tutti questi farmaci li rende ottimali per l'assunzione in occasione di riacutizzazioni ed efficaci soprattutto se somministrati prima della comparsa di crisi dolorose prevedibili, come nel caso delle manifestazioni postprandiali. L'utilizzo degli antidepressivi nella gestione del dolore nel paziente con IBS è stato introdotto in seguito alla osservazione dell'alta prevalenza di comorbilità di carattere ansioso e depressivo, rivelando poi un'efficacia da

ascrivere alle loro capacità analgesiche e sulla motilità intestinale supportata da diverse revisioni sistematiche. In caso di refrattarietà dell'IBS al trattamento con antispastici, la terapia di seconda linea - come sottolineato dalle linee guida NICE - è infatti rappresentata dall'utilizzo di antidepressivi triciclici (TCA). Essi mostrano capacità di sollevare dai sintomi dell'IBS, indipendentemente dalla loro caratteristica attività sul tono dell'umore, probabilmente in relazione al loro ruolo sull'asse "intestino-cervello", responsabile dell'ipersensibilità viscerale che rende conto della iperalgesia e allodinia di questi pazienti. I TCA si sono rivelati, secondo diverse meta-analisi, efficaci nel trattamento del dolore addominale e nel rallentamento del transito intestinale; in alcuni casi è stato dimostrato un rischio relativo minore di persistenza dei sintomi rispetto a placebo. Le proprietà anticolinergiche li rendono strategici nei pazienti con manifestazioni prevalentemente diarroiche, mentre sono da evitare nei pazienti che presentano stipsi. L'imipramina rallenta la peristalsi intestinale e aumenta il tempo di transito oro-ciecale, con miglioramento della qualità di vita. In uno studio condotto per 2 mesi con la desipramina, il dolore addominale si è ridotto nell'86% dei pazienti. In un altro studio che ne prevedeva l'utilizzo per 28 giorni in pazienti con IBS, si è rilevato miglioramento nella frequenza delle scariche, nella diarrea, oltre che nel dolore.

Il farmaco dovrebbe essere prescritto a dosaggio minore di quello previsto per il trattamento della depressione (esempio: 5-10 mg di amitriptilina al giorno) ed eventualmente incrementato non prima di 3-4 settimane sulla base della tolleranza presentata e della risposta terapeutica, prestando attenzione ai possibili effetti collaterali (vertigini, costipazione, calo della libido, cefalea, nausea...), emergenti in particolare all'aumentare del dosaggio. La nortriptilina risulta meglio tollerata della amitriptilina nei pazienti che presentano un effetto anticolinergico accentuato. Complessivamente, il follow-up migliore consigliato dalle linee guida dopo l'inizio di terapia con antidepressivi nel paziente con IBS prevede una valutazione dopo 4 settimane e poi ogni 6-12 mesi. Nei pazienti che presentano una IBS con fenotipo stitico refrattaria può essere considerato l'utilizzo degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), che aiutano nel controllo del dolore attraverso un'azione analgesica centrale, ma soprattutto sono efficaci nella riduzione dell'ansia tipicamente associata alle esacer-

bazioni, anche se i dati sulla efficacia degli SSRI o degli inibitori del reuptake della serotonina-noradrenalina (SNRI) sono minori rispetto a quelli disponibili per i TCA. La paroxetina, accelerando il transito oro-cecale ne suggerisce l'utilizzo in pazienti con fenotipo prevalentemente stitico. In una meta-analisi di 15 studi, TCA e SSRI si sono rivelati significativamente efficaci nel miglioramento del quadro clinico generale del paziente con IBS, se confrontati con il placebo.

In particolare, gli SSRI hanno migliorato le condizioni fisiche generali, mentre i TCA il dolore addominale. Una meta-analisi sull'utilizzo degli antidepressivi nell'IBS ha dimostrato come essi siano associati a un sollievo sintomatico addominale generale, non solo di tipo antalgico, senza necessariamente rivelarsi efficaci nel miglioramento di una coesistente depressione. Questi farmaci dovrebbero essere quindi usati in pazienti nei quali la terapia standard, in particolare con antispastici, fallisce, valutando preventivamente i vantaggi e gli svantaggi nel singolo paziente. Ford *et al.* in una recente revisione sistematica hanno documentato che fino al 31,3% di pazienti con IBS in terapia con antidepressivi presenta effetti collaterali, in confronto al 16,5% dei pazienti cui veniva somministrato placebo. La più recente letteratura sta indagando la sicurezza e la tollerabilità di questi farmaci assunti nel lungo termine per indicazioni non psichiatriche; permangono tuttavia fattori confondenti in diversi studi, quali ad esempio la frequente comorbilità depressiva. Il colloquio attento col paziente prima dell'inizio del trattamento si rivela imprescindibile, affinché il soggetto non percepisca una stigmatizzazione della patologia gastrointestinale risultando pertanto contrario per principio alla terapia con antidepressivi.

L'ansia di star meglio

Disturbi di carattere ansioso sono riscontrati dal 30% al 50% dei pazienti con IBS e possono essere associati all'esacerbazione dei sintomi, sia tramite una stimolazione di tipo automatico in risposta allo stress, sia attraverso meccanismi centrali di interferenza con la sensibilità viscerale e con la funzione motoria gastrointestinale. È a tali meccanismi che i SSRI devono molta della propria efficacia nel paziente con IBS. In tal senso, l'attività di farmaci ansiolitici nel paziente

con IBS è stata valutata da alcuni studi e si è dimostrata efficace nell'uso temporaneo nel paziente ansioso e nei casi in cui il dolore spastico intestinale risulta aggravato da stress psico-fisici: il flutazolan si è dimostrato più efficace nel trattamento dell'IBS paragonato al placebo. Inoltre, le benzodiazepine, interagendo coi i recettori GABA del sistema nervoso centrale e di quello autonomo ed enterico, ridurrebbero la ipersensibilità viscerale e la percezione dolorosa, oltre che avere effetto sulla attività motoria spesso associata alla sintomatologia algica, esercitando un effetto rilassante sulla muscolatura intestinale. Per i pazienti con IBS risulta quindi utile l'assunzione di benzodiazepine associate o meno ad un antispastico, considerando che in ogni caso l'effetto massimale si manifesta soprattutto per l'utilizzo combinato dell'ansiolitico con l'antispastico, essendo meno investigato il ruolo della monoterapia. Pace F. *et al* hanno dimostrato in 186 pazienti trattati in doppio cieco con una combinazione di agente antispastico, l'octatropina metilbromuro, e di ansiolitico, il diazepam, il miglioramento significativo del dolore addominale e del discomfort, con buona tollerabilità farmacologica. Studi precedenti avevano confermato l'efficacia superiore nell'IBS della associazione di antistapastico e benzodiazepina, rispetto all'uso in monoterapia, come sottolineato in una meta-analisi che ha considerato la combinazione di otilonio bromuro e diazepam. Spinelli A. ha infatti mostrato come l'associazione

del diazepam a un miorilassante classico possa garantire un approccio terapeutico completo all'IBS migliorando non solo il dolore e la sintomatologia diarroica, ma anche lo stato ansioso, in parte responsabile delle riacutizzazioni. L'uso degli ansiolitici, da soli o in associazioni programmate per il paziente con IBS, è in genere raccomandato per la gestione della fase acuta e dell'ansia situazionale concomitante all'esacerbazione dei sintomi, valutando comunque la possibilità di sviluppo dei caratteristici effetti collaterali.

IBS: *care not cure*

In conclusione, la sfida che oggi il clinico deve affrontare nella gestione del paziente con IBS è dovuta all'eterogeneità delle manifestazioni che necessitano di un approccio terapeutico mirato al singolo paziente. Le linee guida internazionali e i criteri Roma IV forniscono lo strumento indispensabile per il percorso diagnostico-terapeutico, a partire dal complesso approccio al paziente fino alla decisione circa la migliore strategia terapeutica.

L'approfondimento dei meccanismi eziopatogenetici alla base della patologia può fornire un supporto per lo sviluppo di nuove terapie, in particolare per il sollievo della sintomatologia dolorosa, particolarmente sofferta dal paziente.

Bibliografia di supporto

- Camilleri M., Boeckstaens G.; "Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS". *Gut* 2017; 66: 966-974.
- Chang L., Lembo A., Sultan S.; "American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome". *Gastroenterology* 2014; 147: 1149-1172.
- Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S.; "Irritable bowel syndrome: a clinical review". *JAMA* 2015; 313: 949-958.
- Dalrymple J., Bullock I.; "Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance". *BMJ* 2008; 336 (7643): 556-558.
- Drossman D.; "Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV". *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262-1279.
- Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F., Andresen V., Barbara G., Corsetti M. et al.; "Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice". *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (6): 773-788.
- Pace F., Maurano A., Ciacci C., Savarino V., Attili A., Iaquinto G., Magni E., Porro G.B.; "Octatropine methyl bromide and diazepam combination (Valpinax) in patients with irritable bowel syndrome: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial". *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14 (3): 155-162.
- Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y.; "Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 355-336.
- Salari P.; "Systematic review of modulators of benzodiazepine receptors in irritable bowel syndrome: Is there hope?". *World Journal of Gastroenterology* 2011; 17 (38): 4251.
- Schmulson M., Drossman D.; "What Is New in Rome IV". *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2017; 23 (2): 151-163.
- Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P., Jones R., Kumar D., Rubin G., Trudgill N., Whorwell P.; "Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management". *Gut* 2007; 56: 1770-1798.

TAKE HOME MESSAGE

- 1 La comprensione dei meccanismi fisiopatologici del dolore addominale nei soggetti con IBS fornisce il razionale per l'utilizzo di farmaci quali antispastici, ansiolitici e antidepressivi
- 2 Gli antispastici risultano tra i farmaci più prescritti per alleviare il dolore nei pazienti con IBS, con superiorità dimostrata rispetto al placebo, ma con la limitazione di una eccessiva eterogeneità di preparati e di formulazioni terapeutiche e la controindicazione nella variante stitica
- 3 L'utilizzo dei farmaci antidepressivi è supportato da una robusta letteratura che valorizza le interazioni tra l'intestino e il cervello e documentata l'iperalgia viscerale nei soggetti con IBS
- 4 Esistono marcate differenze tra le diverse generazioni di antidepressivi, rendendo necessaria una personalizzazione del farmaco per il singolo paziente in relazione alla presenza di alvo diarroico piuttosto che stitico, alla consistenza degli effetti collaterali, al grado di ansia concomitante, alla previsione di un trattamento a medio-lungo termine
- 5 Gli ansiolitici vengono largamente utilizzati nei pazienti con IBS, in ragione della documentata risposta autonoma allo stress e hanno mostrato superiorità terapeutica rispetto al placebo. Le benzodiazepine inoltre sono in grado di ridurre l'ipersensibilità viscerale e la percezione dolorosa oltre ad agire sulle alterazioni dell'attività motoria, con un meccanismo GABAergico
- 6 Le associazioni tra antispastici e ansiolitici si sono dimostrate più efficaci dell'utilizzo dei singoli componenti in diversi studi controllati

IBS: terapia dei sintomi Lassativi e antidiarroici

 V. CRAÏÌ

IBS-C

Nei pazienti con IBS-C, la stipsi è il sintomo prevalente e spesso porta ad un uso inappropriato di farmaci ad azione lassativa da contatto od osmotica, che a sua volta può generare un aggravamento di sintomi come il dolore o la tensione addominale. L'utilizzo per brevi periodi di preparazioni a base di polietilenglicole, unitamente ad una adeguata assunzione di liquidi nell'arco della giornata, rappresenta la misura di base nella gestione della stipsi del paziente con IBS-C. Una nuova generazione di farmaci (lubiprostone, linaclotide), che agiscono sugli enterociti intestinali aumentando la secrezione di cloro e di bicarbonato e dunque il *transfer* di liquidi nel tratto gastrointestinale, è particolarmente efficace nell'accelerare il transito gastrointestinale. Entrambi i farmaci sono approvati dall'FDA per l'uso in pazienti con IBS-C. Il lubiprostone, un derivato prostaglandinico, agisce sulla proteina 2 del canale del cloro (ClC-2). All'analisi cumulativa di due studi randomizzati su un totale di 1.171 pazienti, il 18% dei pazienti che riceveva lubiprostone aveva un miglioramento globale nei sintomi, rispetto al 10% dei pazienti che riceveva placebo ($p = 0,001$). L'utilizzo del lubiprostone, pur avendo un effetto statisticamente significativo sul dolore addominale, può essere limitato nella pratica clinica dall'insorgenza di nausea, segnalata dall'8% dei pazienti trattati. La linaclotide è un peptide a minimo assorbimento che agisce sul recettore della guanilato ciclasi C. Oltre ad accelerare il transito gastrointesti-

*Professore Ordinario di Gastroenterologia
Direttore del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna
e Specialistica (Di.Bi.M.I.S) - Università di Palermo*

nale, il farmaco inibisce l'attività delle fibre nocicettive viscerali. In due studi di fase 3, su un totale di 1.604 pazienti, il tasso di risposta (definito come una riduzione $\geq 30\%$ del dolore addominale e un aumento ≥ 1 del numero di evacuazioni per settimana) era del 33% con linaclotide in ciascuno studio, rispetto al 14% e al 21% con placebo. Circa il 20% dei pazienti che assumevano linaclotide ha riportato diarrea, ma solo il 5% ha sospeso la terapia. L'espressione anormale di 5-idrossitriptamina (5-HT) è implicata nella fisiopatologia dell'IBS. I farmaci che agiscono sui recettori 5-HT di tipo 4 (prucalopride) accelerano il transito nel colon. La prucalopride, una diidrobenzofurancarbossamide con effetto agonista selettivo sul recettore della serotonina, stimola la motilità del colon nel tratto prossimale, accelerando nel contempo lo svuotamento gastrico. L'attività procinetica sul tratto gastrointestinale ne ha consentito la registrazione per la IBS-C, inizialmente limitata alle donne ma oggi estesa ad ambedue i sessi. L'analisi globale degli studi registrativi ha infatti mostrato una differenza del 12% -14% a favore della prucalopride rispetto al placebo, in soggetti di ambo i sessi, per quel che riguarda il miglioramento della stipsi, con una media di ≥ 3 evacuazioni/settimana nel 38% dei soggetti che assumevano prucalopride contro il 18% dei soggetti del gruppo placebo.

IBS-D

L'intero tratto gastrointestinale è ricco di recettori oppioidi, e i farmaci che agiscono su di essi riducono la percezione del dolore viscerale e rallentano il transito intestinale. La loperamide, legandosi ai recettori oppioidi presenti nel plesso mioenterico, riduce il rilascio di acetilcolina e prostaglandine e genera una riduzione della motilità gastrointestinale, con riduzione delle secrezioni e aumento dell'assorbimento, diminuendo la frequenza delle evacuazioni e aumentando la consistenza delle feci. La loperamide è spesso usata, anche in autoprescrizione, da pazienti con IBS-D, anche se la prova della sua efficacia nel medio e lungo termine è molto limitata. I farmaci che agiscono sui recettori 5-HT di tipo 3 (alosetrone, ondansetrone) rallentano il transito nel colon. In una meta-analisi, l'alosetrone risultava più efficace del placebo nei pazienti con IBS-D sia per la riduzione dei sintomi globali (4 RCT su un totale di 1.732 pazienti (che per la riduzione del dolore/tensione addominale (6 RCT su 2.830 pazienti). Gli eventi avversi associati al farmaco, approvato per l'uso in donne con IBS-D, includono costipazione e, in rari casi, colite ischemica. L'ondansetrone, utilizzato come agente antiemetico da 30 anni, presenta un profilo di sicurezza ben consolidato. In un RCT su 98 pazienti, il trattamento ha portato a un miglioramento nella consistenza delle feci nell'80% dei pazienti che assumevano ondansetrone, rispetto al 41% con placebo, senza tuttavia un miglioramento del dolore addominale.

Bibliografia di supporto

- Andresen V., Montori V.M., Keller J., West C.P., Lamer P., Camilleri M.; "Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 545-555.
- Chang L., Chey W.D., Harris L., Olden K., Surawicz C., Schoenfeld P.; "Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data". *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1069-1079.
- Chey W.D., Lembo A.J., Lavins B.J. et al.; "Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety". *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712.
- Drossman D.A., Chey W.D., Johanson J.F. et al.; "Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome results of two randomized, placebo-controlled studies". *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-341.
- Garsed K., Chernova J., Hastings M. et al.; "A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea". *Gut* 2014; 63: 1617-1625.
- Rao S., Lembo A.J., Shiff S.J. et al.; "A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation". *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724.
- Yiannakou Y., Piessevaux H., Bouchoucha M., Schiefke I., Filip R., Gabalec L., Dina I., Stephenson D., Kerstens R., Etherson K., Levine A.; "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation". *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (5): 741-748.

TAKE HOME MESSAGE

- 1 I pazienti con IBS-C spesso fanno un uso inappropriato di lassativi, che può aggravare i sintomi
- 2 La linaclotide, aumentando la secrezione di liquidi nell'intestino, può migliorare i sintomi della IBS-C, ma causa con frequenza diarrea
- 3 La prucalopride, grazie al suo effetto procinetico, è anch'essa efficace nel trattamento dell'IBS-C
- 4 La diarrea nei pazienti con IBS-D risente favorevolmente nel breve periodo del trattamento con loperamide, ma non vi sono dati sull'impiego a medio-lungo termine
- 5 I farmaci che agiscono sui recettori 5-HT di tipo 3 possono agire sulla diarrea nella IBS-D ma non sono registrati per questa indicazione

IBS: ruolo del microbioma intestinale e della sua modificazione con antibiotici non assorbibili, probiotici e prebiotici

 V. CRAÏÌ

Introduzione

Nei pazienti con IBS il microbioma intestinale può essere differente da quello della popolazione generale, ma non sono mai stati stabiliti profili caratteristici del microbioma che si correlino ad una specifica espressione clinica della sindrome, né tantomeno specifiche relazioni causali. Di recente, un'analisi condotta su 110 pazienti con IBS, di tipologia non specificata, ha rilevato che la severità dei sintomi si ricollegava a un profilo identificabile del microbioma fecale, caratterizzato dalla riduzione della diversità microbica e da una più bassa prevalenza di *Methanobacteriales* e di *Prevotella*.

La produzione di gas da parte dei batteri intestinali può indurre una risposta peristaltica riflessa della parete intestinale causata dalla distensione del lume del viscere. A sua volta, l'aumento del volume viscerale può generare un inadeguato rilassamento del diaframma, causando distensione addominale visibile. Modificazioni di rilievo nella dieta alterano rapidamente il microbioma, ma non è chiaro se il beneficio che le terapie basate sulla modificazione dell'approccio alimentare ottengono talvolta nei pazienti con IBS sia legato ai cambiamenti della microflora intestinale. Va infine rilevato come, dopo episodi di gastroenterite acuta batterica o virale, possano persistere sintomi del tipo IBS nel 10%-20% dei pazienti. A questi sintomi corrispondono alterazioni, di solito limitate nel tempo, del microbioma intestinale. L'utilizzo di agenti antibiotici nella pra-

*Professore Ordinario di Gastroenterologia
Direttore del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna
e Specialistica (Di.Bi.M.I.S) - Università di Palermo*

tica clinica è prevalentemente orientato al trattamento dei pazienti con IBS a prevalente diarrea (IBS-D), mentre il loro impiego nelle forme a prevalente stipsi (IBS-C) è stato sporadico. La rifaximina, un antibiotico battericida del gruppo delle rifamicine a minimo assorbimento nel tratto gastrointestinale, è stata valutata alcuni anni fa in due studi randomizzato di fase 3 in un totale di 1.260 pazienti con IBS senza costipazione. All'analisi aggregata dei due studi, la rifaximina è risultata più efficace del placebo nel ridurre il senso di tensione addominale e nel ridurre i sintomi aggregati da IBS ($p < 0,001$ per entrambi i confronti), anche se la sua efficacia globale era relativamente modesta. Un terzo e più recente ampio studio prospettico ha confermato che la somministrazione ripetuta di rifaximina in questi pazienti era sicura, in termini di eventi avversi, e di efficacia comparabile agli studi di fase 3. La rifaximina è ad oggi l'unico trattamento approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con IBS-D. Tuttavia, la recidiva dei sintomi da IBS alla sospensione del farmaco nei pazienti trattati con rifaximina è assai frequente, e la modalità di azione degli antibiotici a minimo assorbimento intestinale è a tutt'oggi poco chiara, dato che sussistono prove sufficienti che il microbioma intestinale non sia modificato a lungo termine dal

trattamento con rifaximina. I probiotici sono preparazioni di ceppi batterici attenuati, principalmente appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*, che somministrati in formulazioni di adeguata concentrazione e vitalità batterica possono esercitare effetti favorevoli al benessere e alla salute dell'ospite. L'efficacia dei probiotici nelle diverse condizioni cliniche per le quali sono impiegati dipende dalle proprietà microbiologiche dei singoli ceppi. Studi sul microbioma intestinale indicano che i ceppi batterici impiegati come probiotici sono di solito rappresentati in quantità elevate nelle feci di soggetti sani, mentre la loro prevalenza si altera sensibilmente in molte patologie intestinali, fra cui la IBS. Da ciò nasce il razionale per l'utilizzo dei probiotici come agenti che modificano favorevolmente la composizione del microbioma. Sono presenti in letteratura almeno 30 *trials* randomizzati e controllati sull'efficacia dei probiotici nell'IBS. La maggior parte degli RCT sui probiotici ha valutato come *endpoint* primario il miglioramento del dolore addominale, con un effetto positivo rispetto al placebo in 20/34 RCT. I migliori risultati sono stati ottenuti negli RCT in cui si sono valutati probiotici contenenti bifidobatteri, che hanno mostrato efficacia superiore rispetto ai lattobacilli. In 12 dei 24 RCT che hanno utilizzato come *endpoint* primario il meteorismo e la distensione addominale, i bifidobatteri hanno determinato un significativo miglioramento dei sintomi rispetto al placebo. Analogamente, i bifidobatteri hanno determinato un miglioramento del tempo di transito, della frequenza di defecazione, del senso di incompleta evacuazione o di urgenza e della difficoltà meccanica a evacuare. Una metanalisi suggerisce che i probiotici contenenti bifidobatteri conferiscano ai pazienti con IBS un beneficio misurabile sia sullo *score* globale della sintomatologia che sugli *scores* relativi al dolore addominale in tre studi randomizzati su un totale di

501 pazienti, dimostrando inoltre come *Lactobacillus plantarum* (ceppo DSM 9843) sia risultato superiore al placebo in termini di risposta sintomatologica globale in tre studi su un totale di 314 pazienti. I prebiotici sono componenti alimentari non digeribili capaci di stimolare selettivamente la proliferazione di alcune specie batteriche, modificando il microbioma intestinale in senso vantaggioso per l'ospite. I prebiotici maggiormente utilizzati sono fruttani (inulina, fruttoligosaccaridi, FOS, galattoligosaccaridi, GOS). L'apparato digerente dell'uomo non produce enzimi in grado di digerire questi prebiotici, che giungono nel tratto distale dell'intestino non modificati. Poche specie batteriche fra quelle presenti nel colon sono capaci di metabolizzare i probiotici, ma la loro espressione aumenta dopo l'assunzione di questi ultimi per via orale a causa di un vantaggio selettivo di crescita indotto dalla disponibilità del substrato. Pochi RCT hanno valutato l'efficacia dei prebiotici nell'IBS. È stato dimostrato che una dieta ricca in oligofruttani è in grado di aumentare la massa batterica nell'intestino, con uno specifico incremento di bifidobatteri, sia nei soggetti con IBS che nei controlli sani. Tuttavia in alcuni soggetti con IBS l'assunzione di un prebiotico può determinare un incremento della flatulenza e della tensione addominale.

L'integrazione della dieta con oligofruttani, inulina e galattosio determina in soggetti sani un incremento della massa fecale e delle evacuazioni ma, per dosaggi elevati di prebiotico, anche del meteorismo e della flatulenza, anche in funzione della dose di prebiotico assunta. Dati recenti indicano che nei pazienti con IBS una dieta a basso tenore di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi fermentabili e polioli (cosiddetti FODMAP, che includono anche FOS e GOS) è in grado di ridurre significativamente l'espressione dei sintomi dell'IBS, in particolare del meteorismo e della flatulenza.

Bibliografia di supporto

- Acosta A., Camilleri M., Shin A. et al.; "Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome". *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e173.
- Bhattarai Y., Muniz Pedrogo D.A., Kashyap P.C.; "Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62.
- Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al.; "American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation". *Am J Gastroenterol* 2014; 109: Suppl 1: S2-S26
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome". *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-1121.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., et al.; "Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32.
- Tap J., Derrien M.T., Hornblom H., et al.; "Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome". *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.

TAKE HOME MESSAGE

- 1** Il microbioma intestinale nei pazienti con IBS può essere differente da quello dei soggetti asintomatici
- 2** La somministrazione di antibiotici assorbibili (rifaximina) modifica il microbioma, determinando effetti benefici in alcuni pazienti
- 3** Il microbioma intestinale non è modificato a lungo termine dal trattamento con rifaximina e la recidiva alla sospensione dell'antibiotico è frequente
- 4** L'efficacia dei probiotici nelle diverse condizioni cliniche per le quali sono impiegati dipende dalle proprietà microbiologiche dei singoli ceppi
- 5** Una dieta a basso contenuto di FODMAP è in grado di ridurre significativamente l'espressione dei sintomi dell'IBS, in particolare del meteorismo e della flatulenza

Valpinax®

ottatropina metilbromuro + diazepam

La giusta combinazione nella IBS⁽¹⁾

2 forme e 2 dosaggi per una maggiore flessibilità terapeutica⁽²⁾

Gocce



La formulazione in gocce

- È pratica e maneggevole
- Permette dosaggi personalizzati
- Facilita la sospensione graduale⁽²⁾
- È adatta anche ai pazienti con difficoltà di deglutizione

**4 g/100 ml +
0,25 g/100 ml**
Gocce orali
Posologia:
25-30 gocce,
2 volte al giorno⁽²⁾

**2 g/100 ml +
0,25 g/100 ml**
Gocce orali
Posologia:
25-30 gocce,
3 volte al giorno⁽²⁾

Comprese



**40 mg +
2,5 mg**
Comprese
rivestite con film
Posologia:
1-2 compresse
al giorno⁽²⁾

**20 mg +
2,5 mg**
Comprese
rivestite con film
Posologia:
2-3 compresse
al giorno⁽²⁾

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Classe c

Bibliografia

1. Pace F. et al.; Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14: 155 -162
2. VALPINAX. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

CRINOS

