

a cura di Anna Bertelé^{1,2}, Simone Bertolini¹

¹ Unità di Farmacologia Clinica & Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Medicina Clinica & Sperimentale, Università di Parma;

² Divisione di Gastroenterologia & Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Malattia diverticolare del colon e sindrome dell'intestino irritabile: sintomi simili e approccio terapeutico simile?

Simposio Satellite, 19° Congresso FISMAD, Bologna 10-23 marzo 2013

Introduzione

Franco Bazzoli

Dipartimento di Scienze Mediche & Chirurgiche, Università di Bologna

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) e la malattia diverticolare (MD) sono state, in passato, considerate due entità molto diverse tra loro, entrambe con alta prevalenza ed elevato impatto sulla qualità della vita. La MD era spesso considerata una "malattia chirurgica" mentre la SII una malattia funzionale e pertanto "medica". Lo scenario sta cambiando, infatti il ruolo dei chirurghi nel trattamento della MD si sta riducendo e il "dogma" dell'intervento necessario dopo due attacchi di diverticolite è stato superato; si tratta comunque di un cambiamento recente poiché fino al 2005 le linee guida riportavano ancora due episodi di diverticolite come indicazione assoluta all'intervento chirurgico. Anche per la SII le cose stanno cambiando ed essa non viene più considerata solo una patologia funzionale ma le sono riconosciute anche componenti organiche. Ci si deve dunque chiedere se le due patologie siano legate da processi per esempio infiammatori e/o infettivi e se esistano percorsi terapeutici comuni per le due malattie.

Si tratta di malattia diverticolare o di sindrome dell'intestino irritabile?

Vincenzo Stanghellini

Dipartimento di Scienze Mediche & Chirurgiche, Università di Bologna

SII e MD sono sempre state considerate due entità separate; tuttavia spesso in clinica ci si confronta con pazienti portatori di una delle due condizioni in cui si riscontra una sintomatologia simile. Sembra quindi opportuno chiedersi se la gestione debba essere diversa o se, entro certi limiti, il trattamento possa essere sovrapponibile. La definizione di SII globalmente riconosciuta deriva dai criteri di Roma III nei quali si parla di dolore o fastidio addominale associati a modificazioni dell'alvo¹. Tali sintomi devono essere migliorati dal passaggio di feci o gas, devono durare da almeno tre mesi ed essere insorti negli ultimi sei. La definizione di MD deve partire dalla considerazione che la diverticolosi è, in genere, un reperto occasionale e non si tratta di una malattia; si tratta di una condizione frequente e la maggior parte della popolazione anziana presenta diverticoli che non necessariamente richiedono un trattamento. Si può parlare di malattia quando la condizione diventa sintomatica con eventi che vanno da semplici episodi di dolore addominale con modificazione dell'alvo, come nella SII, a forme decisamente più complicate con flogosi importanti come la colite segmentaria, nelle quali deve essere presa in considerazione una diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie croniche intestinali. Infine la MD a differenza della SII può provocare ascessi e altre complicanze e, in rari casi, anche portare all'exitus. Nel primo caso, con dolore addominale e modificazione dell'alvo sovrapponibili ai casi di SII, spesso è difficile comprendere se il paziente sia affetto da SII con diverticoli asintoma-

tici oppure da diverticoli che sono divenuti sintomatici. Anche la SII può comunque essere considerata importante dal punto di vista sintomatologico e della qualità di vita; infatti uno studio recente dimostra come lo *score* di attività della malattia possa avere valori simili nella malattia di Crohn e nella SII, sia in variante diarroica che in variante stiptica. Per differenziare le due malattie, Crohn e SII, occorre ricorrere alla valutazione di esami di laboratorio con indici di flogosi ed ematocrito che risultano alterati nell'una e non nell'altra patologia². Nello studio di Lovell e Ford³ si evidenzia come la prevalenza media di SII sia di circa il 10% su una casistica, studiata in tutto il mondo, di oltre 260.960 persone con una variabilità che dipende dalla provenienza geografica, e che in Italia si attesta attorno al 12%; un terzo dei pazienti presenta stipsi. L'incidenza di SII è di 1,5% per anno, tuttavia solo un quarto delle SII presenti nella popolazione vengono effettivamente diagnosticate^{4,5}. Altro dato importante è che, indipendentemente dal tipo di definizione scelta, la SII è una patologia che si sviluppa prevalentemente nei giovani e negli adulti, a differenza di quanto accade per la MD la cui frequenza, nei paesi occidentali, tende a salire con l'avanzare dell'età. Nei paesi orientali l'andamento è diverso e presenta un picco tra i giovani adulti; inoltre, mentre la SII è una condizione prevalentemente femminile, la MD non conosce differenze di genere⁶⁻⁸. La diverticolosi diventa sintomatica solo nel 20% dei casi e, oltre alle forme sovrapponibili alla SII, vi sono forme più importanti, alcune con febbre, leucocitosi e

dolore, altre più severe, eventualmente con complicanze, isolate o ricorrenti, per cui è necessario il ricovero. I pazienti possono essere dimessi anche in presenza di febbre purché sia dimostrato un deciso calo della proteina C reattiva⁹. Infine esiste una forma complicata di malattia che si presenta con stenosi, ascessi, fistole, perforazioni, occlusioni ed emorragie ove è, ancora oggi, spesso necessaria la terapia chirurgica⁹. Nei paesi occidentali, nel 95% dei casi, sono colpiti da MD il sigma insieme ad altre parti del colon, in genere il discendente, a volte il trasverso, e molto raramente l'intero colon; il solo sigma è colpito nel 65% dei casi. Nei paesi orientali invece, nel 70% dei casi è colpito il colon destro con eventuali complicanze diverse; mentre in occidente prevalgono forme infiammatorie, in oriente prevalgono forme emorragiche. I diverticoli del colon destro sono in genere veri diverticoli che coinvolgono tutta la parete nelle sue tre componenti (mucosa, sottomucosa e muscolare) mentre quelli localizzati nel sigma e colon discendente sono spesso pseudo diverticoli^{10 11}.

Per quanto concerne i fattori di rischio per MD negli anni Settanta, e per il ventennio successivo, si è pensato che una dieta vegetariana proteggesse dall'insorgenza della malattia, mentre una dieta prevalentemente a base di carne rossa esponesse maggiormente alla malattia. Anche la sedentarietà era considerata predisponente mentre fumo, alcool e caffè non sembravano comportare rischi particolari; studi effettuati verso fine anni '90 invece segnalavano come il fumo generasse un rischio aumentato di 3 volte per lo sviluppo di MD¹²⁻¹⁶. Studi più recenti hanno però smentito i dati del passato e hanno indicato come una dieta ricca di semi, noci, popcorn e fibre in genere non è differente nel portare o meno a sviluppo di MD¹⁷. Recentemente uno studio della Mayo Clinic ha mostrato come l'essere affetti da SII sia esso stesso un fattore di rischio (di circa 2 volte) di sviluppo di diverticolite e MD in generale: avere una età avanzata anche senza avere SII porta a un rischio di circa 3 volte maggiore rispetto alla popolazione più giovane ma avere, o avere avuto, per un lungo periodo SII è un fattore di rischio

ancora più elevato. Sembrerebbe quindi che curare meglio, anche in termini di dieta, la SII in giovane età potrebbe ridurre il rischio di sviluppare MD con l'invecchiamento¹⁸. I fattori di rischio per una diverticolite ricorrente sono: l'eventuale presenza di un ascesso, una storia familiare di diverticolite e l'estensione a un segmento superiore ai 5 cm; mentre sembrerebbe essere un fattore protettivo avere diverticoli localizzati al colon destro. L'unico fattore di rischio significativo per il sanguinamento dei diverticoli è la stipsi, come dimostrato da un'analisi presentata all'ultima Digestive Disease Week, differentemente dalla presenza di ipertensione, diabete, vasculopatie, o terapie con anticoagulanti e/o antiaggreganti¹⁹. Per quanto concerne il rischio di perforazione sembrano avere un effetto favorente le terapie con farmaci antiinfiammatori non steroidei, oppiacei e corticosteroidi²⁰. Il rischio di mortalità legata a MD complicata sembra essere aumentato dall'uso di steroidi, da presenza di diabete, malattie del collagene o compromissione del sistema immunitario^{20 21}.

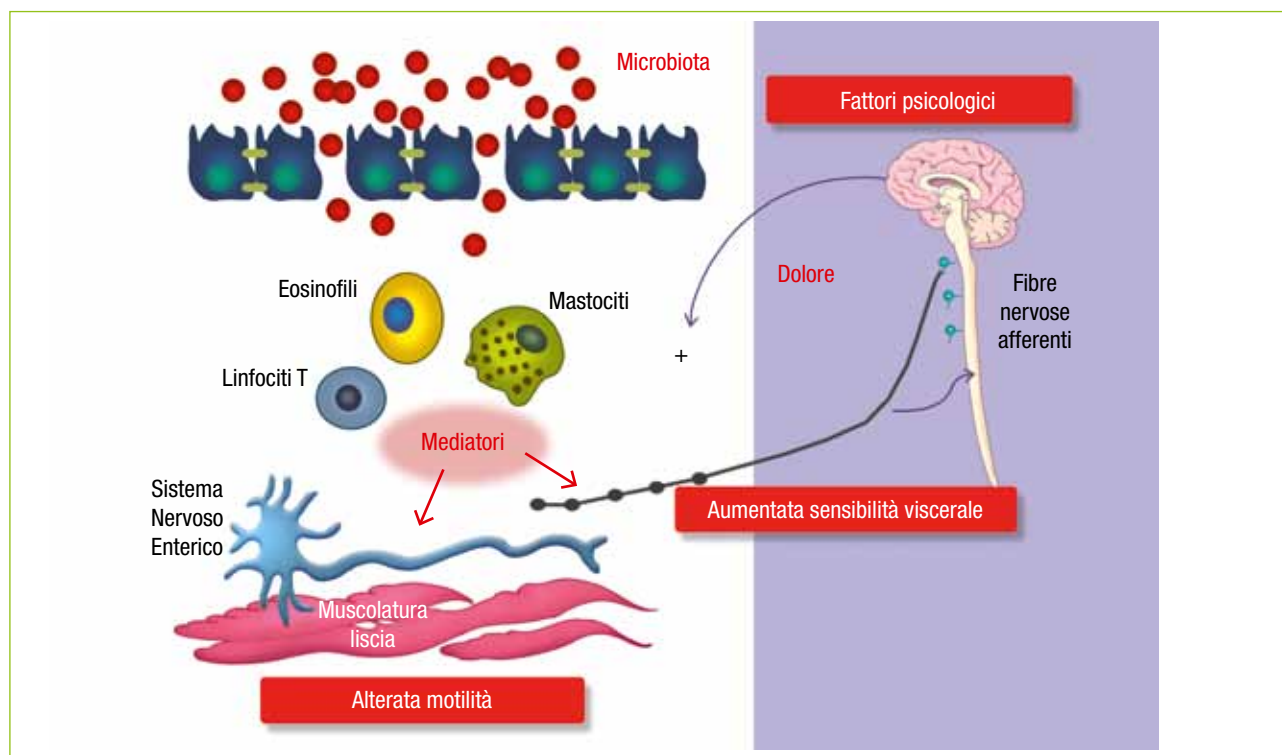


FIGURA 1.
Fisiopatologia della sindrome dell'intestino irritabile.

Da un punto di vista fisiopatologico, la presenza di una alterata permeabilità intestinale funzionale permette il contatto del contenuto luminale (flora, alimenti ecc.) con le cellule del sistema immunitario presenti nella sottomucosa, portando alla liberazione di mediatori dell'infiammazione che comunicano con il sistema nervoso enterico e con le fibre nervose afferenti generando uno stato di ipersensibilità con conseguente percezione dei sintomi (Fig. 1). L'infiammazione microscopica, che è identificabile solo attraverso una biopsia effettuata durante l'endoscopia, è sovrapponibile a quella che si identifica nella colite microscopica e nella forma inattiva della retto-colite ulcerosa. Sembrerebbe inoltre che nei soggetti femminili ci sia una prevalenza di mastociti in stretto contatto con le terminazioni nervose e che vi sia una forte correlazione tra il numero di mastociti presenti e il grado di dolore percepito; mentre nei soggetti di sesso maschile sembrerebbe esserci una risposta maggiormente legata ai linfociti²². La permeabilità intestinale risulta aumentata anche nei pazienti con diverticolite rispetto ai soggetti sani²³. Quindi una barriera che non permette un corretto controllo della flora e degli altri contenuti dell'intestino, li porta in contatto

con il sistema immunitario che si attiva e libera citochine infiammatorie e proteasi che causano la rottura delle giunzioni serrate e portano a una infiammazione intestinale che spesso non è visibile macroscopicamente e comporta una percezione dei sintomi a livello centrale e una alterazione delle funzioni attraverso la modulazione del sistema nervoso enterico. Questi risultati hanno quindi chiarito anche la causa della "corda colica" generata da una ipercontrattilità non propulsiva del sigma stimolata dal pasto. Anche nella diverticolosi esiste una ipercontrattilità non propulsiva che porta a un incremento della tensione e, in zone di minore resistenza, come i forami obliqui, determina una estroflessione di mucosa e sottomucosa (Fig. 2). Tutto ciò è spiegato dalla legge di Laplace, che dice come in un condotto cilindrico la tensione sulle pareti sia inversamente proporzionale al quadrato del raggio; pertanto, in un organo cavo piccolo, la tensione è maggiore che in un organo di diametro ampio²⁴. Anche nella diverticolite, come nella SII, vi è una eccitazione delle fibre nervose causata dalla sostanza P, dalla galanina e da altre tachichinine che mediano la contrazione dell'intestino e che risultano sovra espresse nella MD più che nella diverticolosi²⁵.

Le basi della terapia che ancora oggi viene applicata sono riassunte nella monografia di Mayer del 2008²⁸ in cui si consiglia almeno 20 grammi di fibre nella stipsi anche se devono essere considerate le differenze fra fibre solubili e insolubili poiché un uso generalizzato non sembra corretto; si consigliano anche lassativi osmotici o ammorbidenti delle feci (Fig. 3). Nelle situazioni in cui prevale la diarrea è consigliata la loperamide che però non è certamente il farmaco più adatto; per quanto concerne il gonfiore è invece difficile dare indicazioni specifiche tuttavia il trattamento della stipsi con l'ausilio di probiotici sembrerebbe utile. Per controllare il dolore si suggerisce di trattare stipsi e diarrea, di impiegare antispastici e, nel caso non si riesca a risolvere il problema in questo modo, sono indicati lassativi da contatto come il bisacodile con l'ausilio di probiotici, di antidepressivi e di antibiotici anche non assorbibili (come la rifaximina) per la riduzione dei gas. Una considerazione si deve fare sull'uso delle fibre; una meta-analisi sull'argomento indica come la loro assunzione sia utile nel trattamento della SII, ma il vantaggio terapeutico si dimostra solo con l'impiego di fibre solubili mentre le fibre insolubili, che sono quelle maggiormente consigliate nella pratica quotidiana, non sembrerebbero avere effetto nel trattamento della SII, ma invece peggiorare i sintomi nel 55% dei casi²⁷. Considerato che l'infiammazione riveste un ruolo importante nella SII, è stato valutato l'effetto della somministrazione di prednisolone, in soggetti con SII postinfettiva, alla dose di 30 mg/die per tre settimane, ma la risposta ottenuta non è stata diversa rispetto alla terapia con placebo²⁸. Vi è un solo studio sull'argomento, e quindi non è possibile trarre conclusioni. Studi degli anni Novanta hanno dimostrato che il sodio cromoglicato ha un effetto positivo poiché riduce il rilascio dei mediatori dei mastociti e conseguentemente anche i sintomi^{29,30}. Uno studio di fase 2B su pazienti trattati con mesalazina ha messo in evidenza una riduzione del numero dei mastociti, un incremento nello stato di benessere generale e una riduzione, su un numero piccolo ma significativo di soggetti, del dolore addominale³¹. La terapia della MD si basa anch'essa sulla

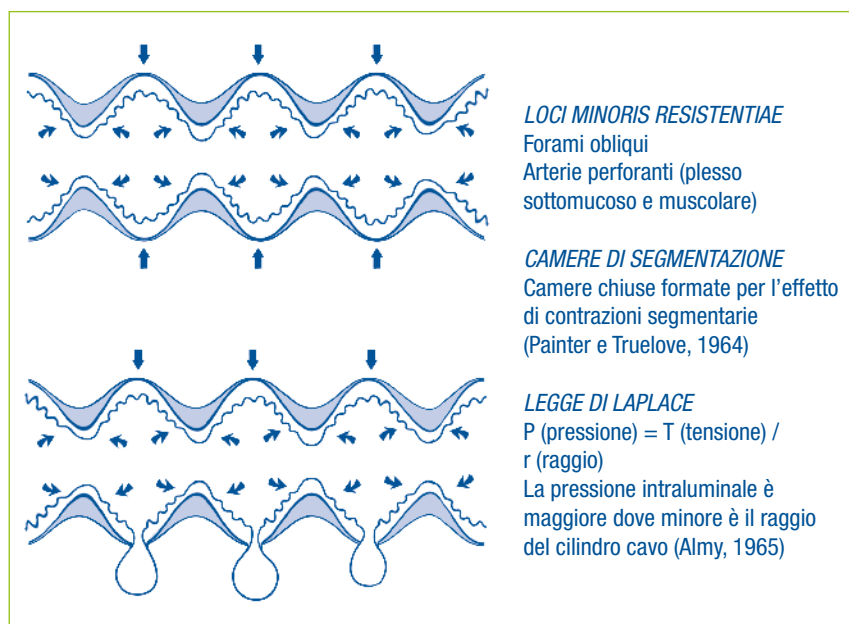


FIGURA 2.

Patogenesi della diverticolosi (da Jeyarajah e Papagrigradiadis)²⁴.

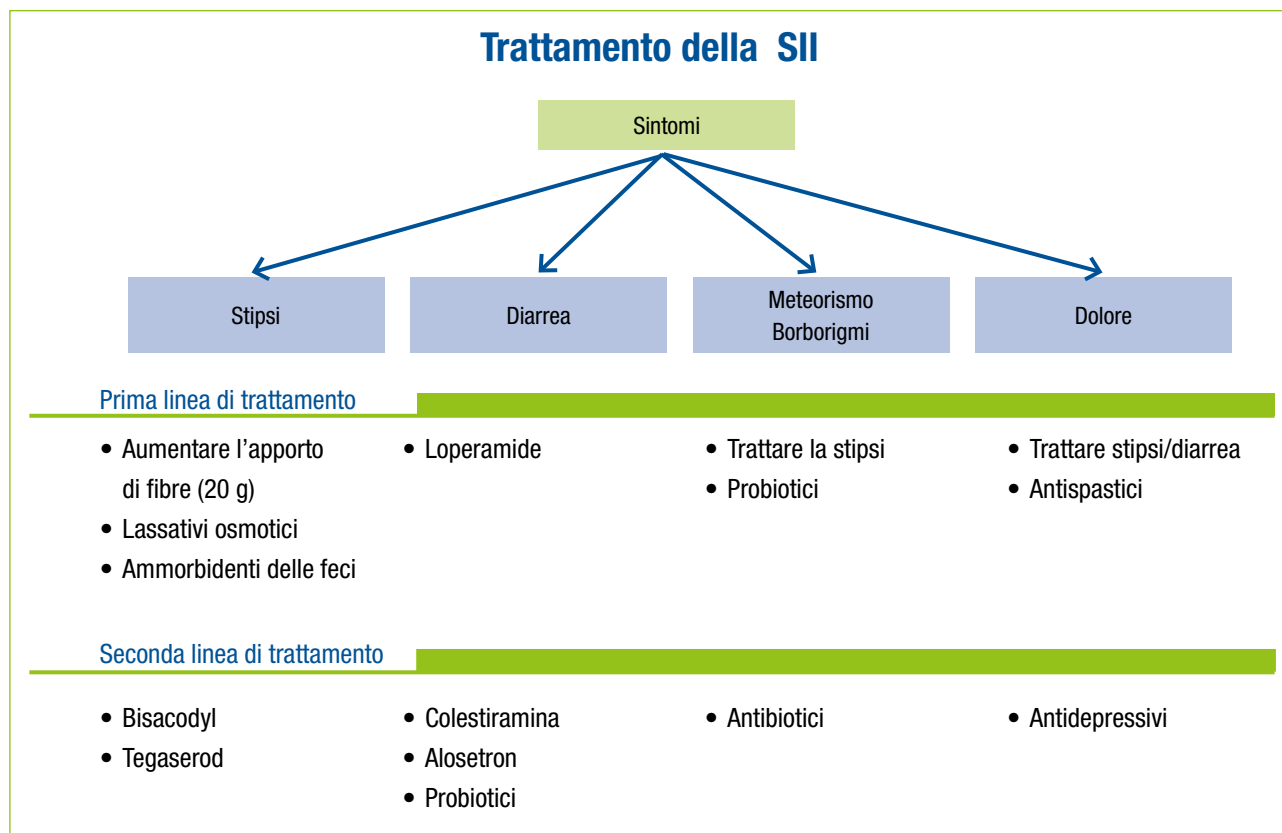


FIGURA 3.

Approccio farmacologico alla sindrome dell'intestino irritabile (da Mayer, 2008) ²⁶.

somministrazione di fibre, rifaximina, mesalazina e probiotici; tuttavia gli studi eseguiti a sostegno di queste modalità di trattamento avrebbero bisogno di ulteriori conferme ³². Evidenze recenti su pochi soggetti che avevano avuto almeno due attacchi di diverticolite nell'anno precedente, sembrerebbero evidenziare che un trattamento ogni tre mesi con macrogol, nel dosaggio utilizzato per la preparazione alla colonscopia, porterebbe alla normalizzazione della sintomatologia; infatti nessuno dei soggetti in trattamento ha avuto recidive mentre due soggetti che hanno sospeso la terapia sono stati sottoposti a intervento chirurgico ³³. Gatta ha recentemente pubblicato uno studio open sull'impiego di mesalazina nella MD nel quale i soggetti in trattamento hanno avuto una riduzione della ricorrenza di malattia rispetto ai soggetti non trattati ³⁴. Rispetto al passato il ricorso alla chirurgia nelle diverticoliti non è più considerato necessario purché vi sia una risposta, anche parziale, alla terapia medica.

L'intervento chirurgico urgente si impone solo nel caso di una peritonite aperta, mentre una chirurgia elettiva è necessaria in caso di fistole, di stenosi o di ascessi non rispondenti alla terapia antibiotica. Ovviamente, la terapia chirurgica non è scevra da problemi ed è gravata da una mortalità che va dall'1 al 3% e l'età avanzata e obesità sono fattori di rischio per un esito negativo. Se non si utilizzano antibiotici come profilassi, la morbilità addo-

minale può raggiungere il 6,5%, mentre la morbilità extraddominale si eleva al 18% in caso di presenza di patologie polmonari o epatiche ^{20 35 36}.

In conclusione le due patologie, SII e MD, sono diverse sotto svariati punti di vista: la definizione per ora è puramente sintomatica per la SII mentre è morfologica e associata alla clinica per quanto concerne la MD (Fig. 4). Hanno entrambe prevalenza elevata; quella della MD è solo parzialmente

SII	Diverticolosi, MD
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi basata sui sintomi • Alta prevalenza • Giovani adulti, F > M • Nessun rischio per la vita 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi morfologica ± quadro clinico • Prevalenza sconosciuta • Età Avanzata, M = F • Rischio per la vita

FIGURA 4.

Sindrome dell'intestino irritabile e malattia diverticolare del colon: principali caratteristiche differenziali.

conosciuta in quanto la sua diagnosi si basa su indagini strumentali. Età e distribuzione di genere sono diverse. Inoltre la SII comporta costi sociali e personali ma non ha rischi di mortalità contrariamente alla MD. Nonostante questo, molti aspetti fisiopatologici e probabilmente anche molti aspetti nella terapia sono simili; sembrano essere due malattie che si influenzano vicendevolmente.

Modificazione del microbiota intestinale nella terapia della malattia diverticolare e della sindrome dell'intestino irritabile

Gerardo Nardone

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università di Napoli Federico II

Alla nascita l'intestino è sterile, ma dopo poche ore inizia una lenta e progressiva colonizzazione influenzata dalle modalità del parto, dalla flora batterica vaginale e dal tipo di alimentazione del neonato. In una prima fase la flora è costituita da bifidobatteri, successivamente si aggiungono i lattobacilli e con la crescita del bambino si ha un arricchimento in varietà di batteri anaerobi e aerobi facoltativi, sia gram negativi che gram positivi; alla fine del secondo anno di vita la flora batterica è completa ed è costituita da specie acquisite alla nascita e da specie transitorie di origine ambientale³⁷. La distribuzione dei batteri differisce qualitativamente e quantitativamente nei vari tratti dell'intestino e vi si trovano dalle 500 alle 1.000 specie batteriche che danno ragione di un peso di 1,5 Kg. La composizione in batteri dipende da vari fattori: dall'acidità gastrica, dalla motilità intestinale, dal sistema immunitario dell'individuo e dalla continenza della valvola ileo-cecale. Ci si è più volte chiesti se la flora batterica rivesta un ruolo importante e positivo o se sia solo potenzialmente dannosa per l'individuo. Lo studio di animali da esperimento germ-free che, per la loro vita in condizioni di sterilità, presentano anomalie strutturali, morfologiche e funzionali, ha consentito di comprendere meglio il ruolo dei batteri nell'intestino. Queste alterazioni si estrinsecano in una mucosa intestinale sottile, villi piccoli, cripte poco profonde, ridotta secrezione degli enzimi digestivi, rete vascolare poco svilup-

pata e motilità anormale. In sintesi, questi animali invecchiano precocemente e muoiono prima, rispetto a quelli allevati in condizioni normali. Andando a ricolonizzare l'intestino di animali germ-free con una specie batterica come il *Bacteroides thetaiotamicron*, esso riprende tutte le normali funzioni e pertanto, come affermava Pasteur, "sarebbe impossibile su questo pianeta la vita senza batteri". La flora ha funzioni trofiche, protettive, contribuisce alla regolazione della permeabilità intestinale, è coinvolta nei processi di immunomodulazione e influenza la motilità del tratto gastrointestinale. In presenza di una alterata permeabilità, batteri e prodotti della degradazione batterica attraversano la barriera intestinale e possono raggiungere organi e tessuti vicini e divengono responsabili di malattie allergiche, ma anche di patologie a carico di detti organi, come avviene, ad esempio, per la cistite ricorrente da *E. coli* che si riscontra nei soggetti di sesso femminile. Inoltre i batteri intestinali stimolano i sistemi dell'immunità sia acquisita che innata e in questo modo influenzano lo sviluppo del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT – Gut-Associated Lymphoid Tissue). Tra le 500-1.000 specie che compongono il microbiota intestinale vi sono batteri utili, cioè quelli che non inducono una risposta infiammatoria e non attivano le vie del segnale che portano alla secrezione del TNF α ; ma anche batteri nocivi che sono in grado di legarsi ai Toll Like Receptors (TLR) sulle membrane cellulari che, attraverso la proteina MyD88, defosforilano l'inibitore di NF κ B (I κ B) permettendo a quest'ultimo di migrare nel nucleo e di portare a una sovra espressione di TNF α e IL8 generando effetti proinfiammatori. In questo modo si attiva una risposta infiammatoria di tipo Th17 che è in grado di influenzare anche l'enteroglia e le vie di trasmissione del segnale, e quindi del dolore, a livello della sottomucosa. Uno studio dimostra come animali germ-free abbiano un intestino ipocinetico e un cieco disteso che dopo contaminazione con sole due specie batteriche, riprendono un'attività motoria che risulta ulteriormente aumentata in presenza di flora intestinale convenzionale^{39 40}. Quindi in presenza di una flora in equilibrio e di un ambiente sano non si verificano reazioni infiammatorie a

livello intestinale e pertanto si ha uno stato di benessere e di salute; se questo equilibrio si altera e ci si trova in una condizione di disbiosi o di sovraccrescita batterica si genera uno stato infiammatorio che potrebbe essere responsabile dello sviluppo di SII o MD sintomatica. Ne deriva che il microbiota intestinale dovrebbe diventare un bersaglio specifico della terapia in queste condizioni patologiche.

I fattori eziopatogenetici della MD, in particolare di quella sintomatica e non complicata, hanno un denominatore comune rappresentato dal microbiota intestinale; infatti una flora batterica alterata può determinare, attraverso uno stato infiammatorio, un'alterata attivazione delle fibre afferenti ed efferenti con una relativa disfunzione muscolare e neuronale, che porta allo sviluppo dei sintomi addominali⁴¹. Sopeña e Lanas hanno considerato la presenza di una flora batterica alterata con un'elevata fermentazione e un'elevata produzione di gas alle quali consegue la distensione del lume intestinale con conseguente sviluppo di sintomi⁴². I principali agenti che possono modificare favorevolmente l'equilibrio del microbiota intestinale sono gli antibiotici e i probiotici, che non eliminano la flora batterica intestinale ma la modulano in senso favorevole. Gli antibiotici dovrebbero agire riducendo la carica batterica e quindi i processi fermentativi, la produzione di gas, in modo da ridurre la pressione intraluminale e con essa la presenza di sintomi. I batteri principalmente implicati in una MD sintomatica sono gli anaerobi sia gram positivi che gram negativi, ma anche i germi aerobi⁴³; l'antibiotico ideale non dovrebbe agire a livello sistemico, ma avere un ampio spettro d'azione che gli consenta di agire contro i batteri aerobi e anaerobi sia gram positivi che negativi, dovrebbe essere altamente biodisponibile nel tratto gastrointestinale e, soprattutto, dovrebbe poter essere impiegato in condizioni limite come nell'anziano che in genere è polimedcato e dunque più soggetto ad affetti indesiderati e a interazioni tra farmaci. Diversi sono gli antibiotici che hanno effetti sulla flora batterica ma l'unico con le caratteristiche ideali sopra citate è la rifaximina. Infatti altri antibiotici hanno attività limitata (metronidazolo) o sono gravati da nefrotossicità o ototossicità (neomicina

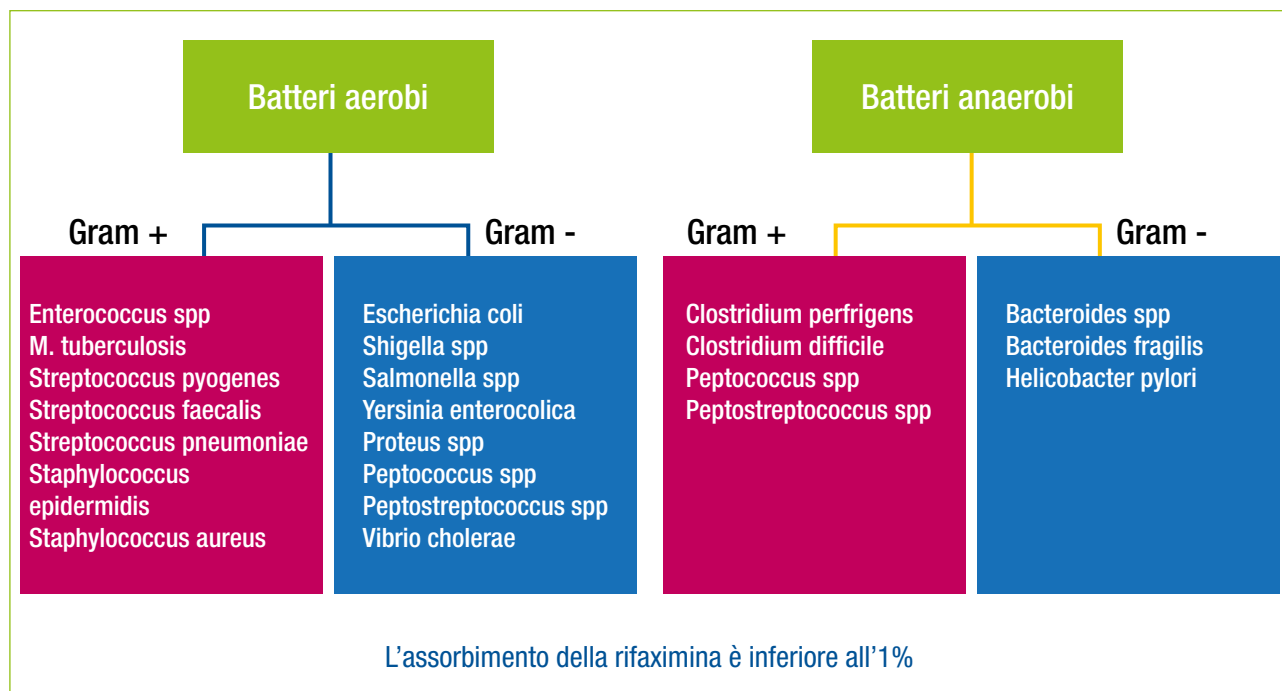


FIGURA 5.

Rifaximina: spettro dell'attività antibatterica (da Scarpignato e Pelosini, 2005)⁴⁴.

e paramomicina). Rifaximina agisce contro i batteri aerobi e anaerobi ma, soprattutto presenta uno scarso assorbimento a livello del tubo digerente (< 1%) anche in presenza di malattie infiammatorie e quindi di alterata permeabilità (Fig. 5)⁴⁴. Dopo la terapia si ha una riduzione della escrezione di idrogeno e quindi una minore produzione di gas che si rispecchia in un miglioramento da un punto di vista sintomatologico⁴⁵. Come dimostrato da Zullo et al.⁴⁶ in una sua revisione sistematica della letteratura pochi sono gli studi selezionabili sul trattamento della MD con antibiotici, ma tutti sono concordi nel ritenere che l'aggiunta di rifaximina a una terapia ricca di fibre riduca lo score globale sintomatologico. Sugli stessi studi è stata recentemente fatta una meta-analisi che concorda nel ritenere che l'aggiunta di rifaximina alla terapia migliora i sintomi e riduce il rischio di ricorrenza di attacchi di diverticolite (Fig. 6)⁴⁷. Un ulteriore, recente studio in cui viene impiegata rifaximina a supplementare una dieta ricca in fibre evidenzia un miglioramento globale e una riduzione della ricorrenza dei sintomi. Tuttavia l'efficacia di questa terapia sembra evidente soprattutto nei soggetti con lunga

storia di MD⁴⁸. La ricerca comunque è stata svolta su una popolazione di ridotta numerosità e sono quindi necessari studi metodologicamente più robusti per confermarne i risultati⁴⁹. In sintesi, tutti gli studi sono concordi nel dimostrare che la rifaximina in aggiunta a una dieta ricca in fibre è in grado di ridurre la sintomatologia e la recidiva di diverticolite. Tuttavia le attuali evidenze non hanno ancora permesso di produrre delle linee guida concrete su un argomento così importante; anche l'AIFA⁵⁰ auspica che vengano sviluppati protocolli di studio per razionalizzare la gestione dei pazienti affetti da MD che, nella terza età, colpisce una elevata parte della popolazione. Nell'ambito della MD i probiotici sono utili perché contrastano l'adesione dei batteri nocivi a livello della mucosa intestinale, modificano gli aspetti metabolici a livello mucosale e riducono la sintesi di citochine infiammatorie. Una rassegna recente che analizza i lavori scientifici sull'argomento conclude che i probiotici da soli, o in combinazione con mesalazina, sono sicuri e potenzialmente utili nel trattamento della sintomatologia della MD; gli autori hanno comunque sottolineato che la qualità degli

studi è bassa, che il numero di pazienti è limitato e che ci sono alcuni problemi metodologici. Anche in questo caso, quindi, non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso dei probiotici nel trattamento di questa condizione⁵¹.

Si può pertanto concludere che per quanto riguarda il trattamento della MD ci sono dati favorevoli all'impiego di rifaximina e probiotici ma, ad oggi, occorrono studi multicentrici, randomizzati e contro placebo per comprendere se questa scelta terapeutica possa avere un forte impatto sociale ed economico positivo.

La SII ha visto, negli ultimi tempi, modificare le ipotesi sulla sua eziopatogenesi e oggi si parla di alterata percezione degli stimoli, di un'aumentata sensibilità viscerale e di alterata motilità. Recentemente, però, le ricerche si sono focalizzate su alterazioni a carico della risposta immunitaria e sull'infiltrazione di linfociti a provocare un basso grado di infiammazione; inoltre gli studi si sono concentrati anche sul ruolo del microbiota intestinale nello sviluppo della patologia⁵². Le evidenze a favore dell'ipotesi che alterazioni nell'equilibrio microbico intestinale possano avere effet-

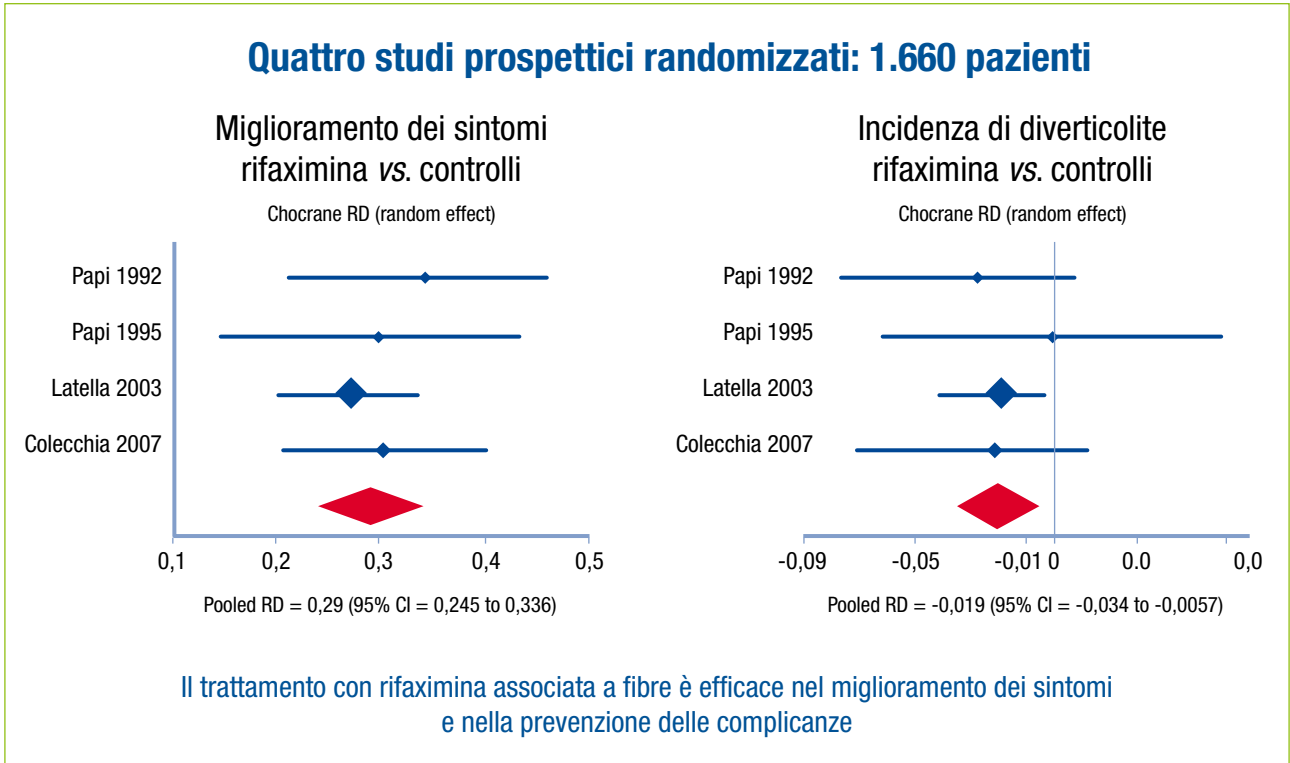


FIGURA 6.

Efficacia della rifaximina nel controllo dei sintomi e nella prevenzione della diverticolite acuta in pazienti con malattia diverticolare (da Bianchi et al., 2011) ⁴⁷.

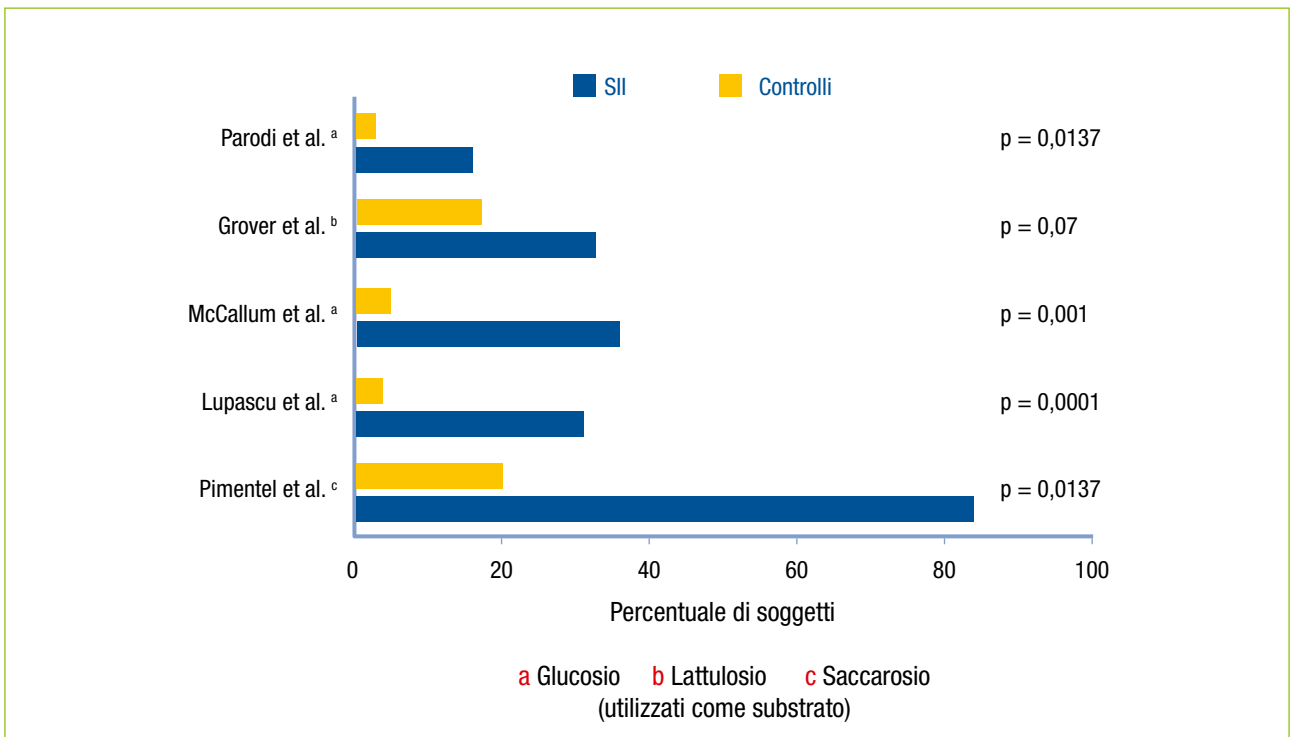
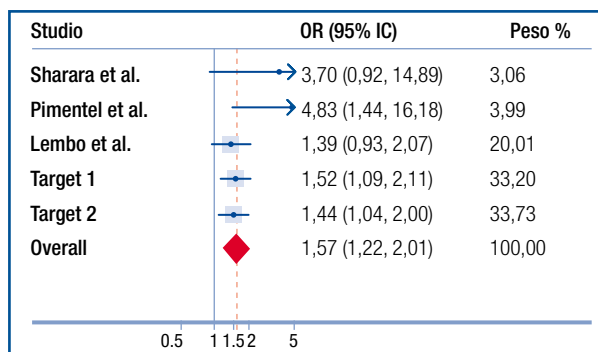


FIGURA 7.

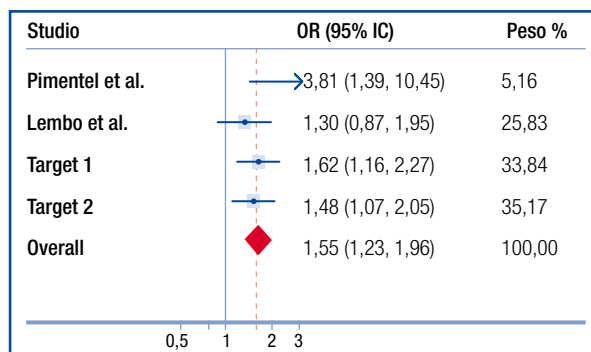
Prevalenza di Breath Test positivo in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e soggetti sani di controllo (da Pimentel, 2010) ⁵³.

Sei studi randomizzati, 1.859 pazienti, prevalenza di SII con diarrea



Rifaximina > efficace del placebo
nel miglioramento globale dei sintomi

OR = 1,57; 95% IC = 1,22-2,01
Guadagno terapeutico = 9,8%
Numero di pazienti da trattare = 10,2



Rifaximina > efficace del placebo
nel miglioramento del gonfiore addominale

OR = 1,55; 95% IC = 1,23-1,96
Guadagno terapeutico = 9,9%
Numero di pazienti da trattare = 10,1

Rari eventi avversi seri (< 1%) simili con rifaximina e placebo

FIGURA 8.

Efficacia della rifaximina sulla sintomatologia globale e sul gonfiore addominale in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile: meta-analisi di studi randomizzati (da Menees et al., 2012)⁵⁵.

to sulla patogenesi della SII derivano dal fatto che, dopo un evento acuto, in molti soggetti permangono sintomi gastrointestinali che portano allo sviluppo di SII. Diversi studi hanno valutato le differenze nella produzione di gas a livello intestinale e, indipendentemente dalla metodologia impiegata, tutti hanno dimostrato un'aumentata produzione di gas nei soggetti affetti da SII (Fig. 7)⁵³. In altri studi sono stati valutati gli effetti degli antibiotici nel trattamento della SII e tutti concordano nell'indicare come l'antibiotico-terapia, in particolare con rifaximina, sia utile nella gestione dei sintomi e nel ridurre la ricorrenza degli attacchi; essa è anche in grado di ridurre la produzione di idrogeno a livello intestinale⁵⁴. Una meta-analisi, che raccoglie sei studi per un totale di 1.859 pazienti, evidenzia come ci possa essere un beneficio nel trattamento con antibiotici; tuttavia se si valuta il numero di pazienti da trattare per avere un effetto benefico, si nota come occorra trattare dieci soggetti per avere il beneficio su uno (Fig. 8)⁵⁵.

Lo studio di Pimentel, pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2011⁵⁶, ha analizzato circa 1.260 pazienti trattati con 550 mg di rifaximina 3 volte al giorno e ha dimostrato come la terapia antibiotica porti a un miglioramento dei sintomi. Tuttavia è cruciale la dose dell'antibiotico. Infatti, nei pazienti che non rispondono a un trattamento con 1.200 mg di rifaximina per due settimane, l'utilizzazione di una doppia dose determina un sostanziale incremento nel numero di pazienti in cui si riscontra un miglioramento dei sintomi e una risposta alla terapia⁵⁷. Dopo un trattamento di due settimane gli effetti benefici perdurano per un periodo di tempo di circa 10-12 settimane^{58,59}.

Una meta-analisi di 19 studi randomizzati e controllati sull'impiego dei probiotici nel trattamento della SII indica come questi possano avere effetti benefici; tuttavia vi sono ancora diverse perplessità per quanto concerne la specie e la quantità di probiotico da impiegare⁶⁰. Occorre un follow-up più lungo che permetta di valutare meglio il

tipo di probiotico, il dosaggio e la durata del trattamento da utilizzare⁶¹.

Uno studio svolto dal gruppo di lavoro che ha sviluppato i criteri di Roma ha valutato i vari metodi disponibili per il trattamento della SII in base a criteri di efficacia e invasività, dimostrando che la terapia antibiotica risulta più efficace ma anche più invasiva in considerazione del fatto che la categoria comprende anche gli antibiotici sistemici mentre i probiotici sono meno efficaci ma sicuramente meno invasivi⁶².

In conclusione, brevi cicli di trattamento antibiotico con rifaximina sono utili nella gestione dei pazienti con SII, ma, sia per gli antibiotici sia per i probiotici, occorrono ulteriori ricerche metodologicamente corrette, con un numero adeguato di soggetti e un lungo periodo di follow-up.

Bibliografia

- ¹ Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. *Functional bowel disorders*. *Gastroenterology* 2006;130:1480-92

- 2 Lahiff C, Safaie P, Awais A, et al. *Crohn's Disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and patients with irritable bowel syndrome.* *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:786-94.
- 3 Lovell RM, Ford AC. *Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
- 4 Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. *The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects.* *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
- 5 Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. *Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study.* *Am J Gastroenterol* 2007;102:957-65.
- 6 Olfasdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, et al. *Stability of the irritable bowel syndrome and subgroups as measured by three diagnostic criteria – a 10-year follow-up study.* *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:670-80.
- 7 Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, et al. *Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: is it another good reason for treatment?* *Dig Dis* 2007;25:252-9.
- 8 Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, et al. *Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease.* *World J Gastroenterol* 2009;15:2479-88.
- 9 Farrell RJ, Farrell JJ, Morrin MM. *Diverticular disease in the elderly.* *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:475-96.
- 10 Lee KK, Shah SM, Moser MA. *Risk factors predictive of severe diverticular hemorrhage.* *Int J Surg* 2011;9:83-5.
- 11 Song JH, Kim YS, Lee JH, et al. *Clinical characteristics of colonic diverticulosis in Korea: a prospective study.* *Korean J Intern Med* 2010;25:140-6.
- 12 Gear JS, Ware A, Fursdon P, et al. *Symptomless diverticular disease and intake of dietary fibre.* *Lancet* 1979;1:511-4.
- 13 Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. *A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men.* *Am J Clin Nutr* 1994;60:757-64.
- 14 Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. *Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in men.* *Gut* 1995;36:276-82.
- 15 Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. *A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of symptomatic diverticular disease in men.* *Ann Epidemiol* 1995;5:221-8.
- 16 Papagrigroriadis S, Macey L, Bourantas N, et al. *Smoking may be associated with complications in diverticular disease.* *Br J Surg* 1999;86:923-6.
- 17 Jacobs DO. *Clinical practice. Diverticulitis.* *N Engl J Med* 2007;357:2057-66.
- 18 Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. *Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study.* *Am J Gastroenterol* 2010;105:652-61.
- 19 Beppu K, Osada T, Matsumoto K, et al. *Not antithrombotic agents, but chronic constipation increase risk of severe diverticular bleeding.* *Gastrointest End* 2012;74(Suppl):AB420.
- 20 Szojda MM, Cuesta MA, Mulder CM, et al. *Review article: Management of diverticulitis.* *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl. 2):67-76.
- 21 Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, et al. *Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study.* *Gut* 2011;60:219-24.
- 22 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. *New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome.* *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl. 2):1-9.
- 23 Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. *Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators.* *Gut* 2009;58:196-201.
- 24 Jeyarajah S, Papagrigroriadis S. *Review article: the pathogenesis of diverticular disease - current perspectives on motility and neurotransmitters.* *Aliment Pharm Ther* 2011;33:789-800.
- 25 Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. *Origin of symptoms in diverticular disease.* *Br J Surg* 2003;90:899-908.
- 26 Mayer EA. *Clinical practice. Irritable bowel syndrome.* *N Engl J Med* 2008;358:1692-9.
- 27 Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, et al. *Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome.* *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
- 28 Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome.* *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84.
- 29 Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, et al. *Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance.* *Clin Exp Allergy* 1991;21:569-72.
- 30 Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V, et al. *Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrhoic type. Multicenter study of 428 patients.* *Scand J Gastroenterol* 1995;30:535-41.
- 31 Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. *Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controller prof-of-concept study.* *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:245-52.
- 32 Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. *Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: A systematic review.* *Dis Colon Rectum* 2011;54:1326-38.
- 33 Panos MZ, Koumi A. *Prevention of diverticulitis.* *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1053.
- 34 Gatta L, Di Mario F, Curlo M, et al. *Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease.* *Intern Emerg Med* 2012;7:133-7.
- 35 Comparato G, Pilotto A, Franzè A, et al. *Diverticular disease in the elderly.* *Dig Dis* 2007;25:151-9.
- 36 Pessaux P, Muscari F, Ouellet JF, et al. *Risk factors for mortality and morbidity after elective sigmoid resection for diverticulitis: prospective multi center multivariate analysis of 582 patients.* *World J Surg* 2004;28:92-6.
- 37 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. *The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view.* *Cell* 2012;148:1258-70.
- 38 Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. *Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine.* *Science* 2001;281:881-4.
- 39 Wostmann B, Bruckner-Kardoss E. *Development of cecal distention in germ-free baby rats.* *Am J Physiol* 1959;197:1345-6.
- 40 Iwai H, Ishihara Y, Yamanaka J, et al. *Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice.* *Jpn J Exp Med* 1973;43:297-305.
- 41 Colecchia A, Sandri L, Capodicasa S, et al. *Diverticular disease of the colon: new perspectives in symptom development and treatment.* *World J Gastroenterol* 2003;9:1385-9.
- 42 Sopeña F, Lanás A. *Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies.* *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:365-74.
- 43 Sheth AA, Longo W, Floch MH. *Diverticular disease and diverticulitis.* *Am J Gastroenterol* 2008;103:1550-6.
- 44 Scarpignato C, Pelosini I. *Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential.* *Chemotherapy* 2005;51(suppl. 1):36-66.
- 45 D'Incà R, Pomerri F, Vettorato MG, et al. *Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease.* *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:771-9.

- ⁴⁶ Zullo A, Hassan C, Maconi G, et al. *Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal*. J Gastrointest Liver Dis 2010;19:295-302.
- ⁴⁷ Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. *Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease*. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:902-10.
- ⁴⁸ Lanas A, Ponce J, Bignamini A, et al. *One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. Fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study*. Dig Liver Dis 2013;45:104-9.
- ⁴⁹ Conte D, Orlando S. *Rifaximin plus fibre versus fibre alone in preventing diverticulitis recurrence: a (problematic) trial to tackle an epidemiologically relevant problem*. Dig Liver Dis 2013;45:102-3.
- ⁵⁰ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/ricerca-indipendente-sui-farmaci-approvato-il-bando-AIFA-2012>
- ⁵¹ Narula N, Marshall JK. *Role of probiotics in management of diverticular disease*. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1827-30.
- ⁵² Camilleri M, Choi MG. *Review article: irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:3-15.
- ⁵³ Pimentel M. *Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1*. Am J Gastroenterol 2010;105:718-21.
- ⁵⁴ Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, et al. *Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment*. Am J Gastroenterol 2008;103:1557-67.
- ⁵⁵ Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. *The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol 2012;107:28-35.
- ⁵⁶ Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al.; TARGET Study Group. *Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation*. N Engl J Med 2011;364:22-32.
- ⁵⁷ Jolley J. *High-dose rifaximin treatment alleviates global symptoms of irritable bowel syndrome*. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:43-8.
- ⁵⁸ Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. *The effect of nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial*. Ann Intern Med 2006;145:557-63.
- ⁵⁹ Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. *Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months*. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:1084-93.
- ⁶⁰ Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. *The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review*. Gut 2010;59:325-32.
- ⁶¹ Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. *A systematic review and meta-analysis: probiotics in treatment of irritable bowel syndrome*. BMC Gastroenterol 2009;9:15.
- ⁶² Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al.; Rome Foundation Committee. *Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report*. Gut 2013;62:159-76.