

# La terapia medica della malattia diverticolare

Enzo Ubaldi<sup>1</sup>, Rosario Cuomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; <sup>2</sup> Professore Associato di Gastroenterologia, Scuola di Medicina, Università di Napoli "Federico II"

## Summary

Diverticular disease (DD) is a term including clinical manifestations associated with the presence of diverticula in the colon. Diverticula of the colon are very common in the general population of Western countries, especially in old age, but only a small percentage of patients becomes symptomatic.

Risk factors for the development of DD symptoms and complications are obesity, smoking, use of NSAIDs, ASA, corticosteroids, opiate analgesics, whereas vegetarian diet and high fiber consumption, physical activity, statins and calcium channel blockers represent protective factors. Italian general practitioners, according to data from IMS Health LPD HealthSearch database, manage 3.2% of DD patients "life-time", prescribing rifaximin (about 60% of patients), mesalazine (13.7%), probiotics (11.3%), ciprofloxacin (7.2%).

Medical treatment of DD, whose goal is to reduce symptoms and prevent diverticulitis, includes healthy lifestyle and dietary measures (diet rich in fiber and fiber supplementation), as well as the use of drugs such as mesalazine, effective only in reducing symptoms, and rifaximin- $\alpha$ , that has proven effective in treating DD symptoms and showed some efficacy in the prevention of diverticulitis.

## Definizione e classificazione della malattia diverticolare

La malattia diverticolare (MD) è un termine che comprende le manifestazioni cliniche legate alla presenza di diverticoli nel colon.

La recente conferenza di consenso italiana sulla diverticolosi del colon e sulla MD<sup>1</sup> ha concordato la classificazione della MD riportata in Tabella I e le definizioni che seguono. Per **diverticolosi** si intende il semplice riscontro di diverticoli del colon in un soggetto asintomatico, che esegue un esame (radiologico o endoscopico) per altre indicazioni, come ad esempio lo screening del cancro colon-rettale.

La **MD sintomatica non complicata** (in

inglese SUDD, *Symptomatic uncomplicated diverticular disease*) è una sindrome caratterizzata da sintomi addominali ricorrenti (dolore, meteorismo) che ricorda la sintomatologia della sindrome dell'intestino irritabile, attribuita ai diverticoli colici in assenza di segni clinici di diverticolite. La **diverticolite acuta** (DA) è un episodio acuto di dolore addominale severo e prolungato ai quadranti addominali inferiori (in particolare a sinistra), con alterazioni dell'alvo, febbre o febricola, e leucocitosi. Il quadro può limitarsi a un singolo episodio, ripetersi, o complicarsi per lo sviluppo di ascessi, perforazioni o peritonite.

La **SCAD** (*segmental colitis associated with diverticula*) costituisce una possibile complicanza, o una forma a sé stante, osservata in un piccolo sottogruppo di pazienti, che consiste in un quadro infiammatorio peculiare della mucosa sigmoidea nei tratti intervallari ai diverticoli, che non coinvolge mai l'ostio diverticolare e che è assente nel colon destro, privo di diverticoli.

Nella pratica della Medicina Generale (MG), la registrazione di questa problematica nella cartella clinica informatizzata è legata unicamente all'utilizzo dei codici ICD-9 riportati nella Tabella II.

## Dimensione del problema e attuale gestione nella MG italiana

La presenza di diverticoli del colon è molto comune nei paesi occidentali con una prevalenza nella popolazione generale che varia dal 5 al 40%. La prevalenza tende ad aumentare con l'età<sup>2</sup> e circa il 50% delle persone hanno diverticoli all'età di 50 anni e il 70% a 70<sup>3</sup>.

Un dato epidemiologico caratteristico è la localizzazione dei diverticoli nel colon distale nel 90% degli affetti in Europa, USA e Australia<sup>4</sup>, mentre interessa il colon destro nel 70-74% dei soggetti in Africa e Asia<sup>5</sup>.

Nonostante i diverticoli del colon siano molto comuni, solo una quota minima di pazienti diviene sintomatica. È stato osservato che fino al 20% delle persone con diverticolosi sviluppava diverticolite<sup>3</sup>, ma un recente studio prospettico ha rilevato che la probabilità cumulativa di sviluppare diverticolite era appena del 4%<sup>6</sup>.

Dopo un primo episodio di DA, il rischio di recidiva è del 20% a 5 anni, le complicanze si verificano più comunemente nel corso del primo episodio e successiva-

## TABELLA I.

Classificazione della MD secondo la conferenza di consenso italiana<sup>1</sup>.

• Diverticolosi
• MD sintomatica non complicata
• Diverticolite acuta e complicanze (ascessi, fistole, perforazioni, emorragia)
• SCAD

**TABELLA II.**  
Codici ICD-9 relativi alla MD.

	ICD-9
Diverticoli colon-sigma	562.1
Diverticoli colon, diverticolosi grosso intestino	562.10
Diverticolosi colon, diverticolosi con diverticolite	562.11
Diverticolosi colon con emorragia	562.12
Diverticolite colon con emorragia	562.13

mente molti pazienti continuano ad avere sintomi gastrointestinali cronici<sup>7</sup>.

Secondo uno studio statunitense di popolazione, l'incidenza di diverticolite è aumentata del 50% nel periodo 2000-2007 rispetto al 1990-1999, e maggiormente nelle persone più giovani; le complicanze erano relativamente rare, la ricorrenza di diverticolite era frequente ma in genere senza complicanze e i giovani con diverticolite avevano una malattia meno grave, più recidive e una migliore sopravvivenza<sup>8</sup>.

Nel corso degli ultimi 10-20 anni si è osservato un incremento dei ricoveri ospedalieri per diverticolite e degli interventi chirurgici<sup>1</sup>. Negli Stati Uniti la MD si colloca al 6° posto come numero di visite ambulatoriali per disturbi gastrointestinali e la diverticolite con emorragia è la 3ª principale diagnosi di dimissione ospedaliera<sup>9</sup>.

Riteniamo di interesse particolare, per la pratica della MG, conoscere i fattori di rischio e i fattori protettivi per lo sviluppo della MD e/o delle sue complicanze (Tab. III). L'utilizzo di una dieta vegetariana e/o ad alto contenuto di fibre è associato a un ridotto rischio di ricovero ospedaliero o di morte per MD<sup>10</sup>. Il rischio di un evento iniziale di diverticolite è ridotto dall'attività fisica<sup>11</sup> mentre l'obesità è associata a un aumentato rischio di diverticolite e di sanguinamento dai diverticoli<sup>12</sup>. Il fumo è un fattore favorente le complicanze della MD e quindi l'ospedalizzazione<sup>13</sup>. Tra i farmaci, l'ASA e i FANS aumentano il rischio di diverticolite e di sanguinamento diverticolare<sup>14</sup>, i corticosteroidi e gli analgesici oppiacei aumentano il rischio di diverticolite perforata, rischio che è invece ridotto dall'utilizzo di statine e calcio-antagonisti<sup>15</sup>.

È stata osservata una predisposizione fami-

liare alla MD e si stima che i fattori genetici contribuiscano al 50% della suscettibilità alla MD<sup>16</sup>.

Dall'analisi del database *Health Search-IMS Health LPD (HS)*<sup>17</sup>, effettuata al 31 dicembre 2015 su un campione di 800 Medici di Medicina Generale (MMG) con la migliore accuratezza di registrazione dell'attività, con un totale di 1.054.000 assistiti, sono stati identificati 33.744 pazienti affetti da MD con una prevalenza media del 3,2% (3,0% negli uomini, 3,4% nelle donne). Tale prevalenza viene definita "lifetime" ed esprime la quota di pazienti per cui viene

effettuato un intervento correlato ai problemi ICD-9 relativi alla MD dal momento della loro presa in carico dai MMG. Nella Figura 1 è riportata la prevalenza dei pazienti affetti da MD distribuiti per fasce di età e sesso. Si conferma l'aumento della prevalenza della MD all'aumentare dell'età con una lieve maggior prevalenza nel sesso femminile a partire dal 65° anno di età.

Il 27,2% dei pazienti ha effettuato un ricovero correlato alla MD successivamente alla diagnosi, di cui il 60,5% in reparto di chirurgia, il 29,2% in medicina interna, il 4,9% in gastroenterologia e il 4,0% in geriatria.

In Tabella IV sono riportati i farmaci prescritti (almeno una prescrizione) in correlazione alla MD. Circa il 60% dei pazienti con MD ha ricevuto la prescrizione di rifaximina, seguita da mesalazina (13,7%), probiotici (11,3%), ciprofloxacina (7,2%).

I FANS e l'ASA, noti fattori di rischio per le complicanze della MD, sono stati prescritti, rispettivamente, nel 14,8% (più di 2 confezioni/anno) e nel 20,3% (più di 4 confezioni/anno) dei pazienti con MD.

Dal confronto dei dati di HS con i dati derivanti da una indagine effettuata attraverso

**TABELLA III.**

*Fattori di rischio e fattori protettivi per lo sviluppo della MD e/o delle sue complicanze<sup>7</sup>.*

Fattori di rischio	Fattori protettivi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesità</li> <li>• Fumo</li> <li>• FANS, ASA</li> <li>• Corticosteroidi, analgesici oppiacei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta vegetariana e/o ad alto contenuto di fibre</li> <li>• Attività fisica</li> <li>• Statine, calcio-antagonisti</li> </ul>

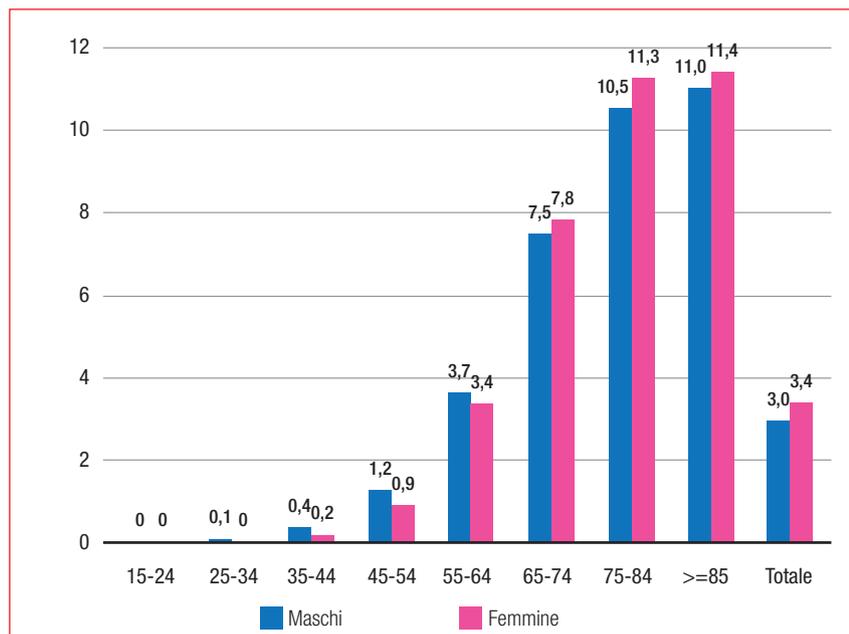
**TABELLA IV.**

*Pazienti con almeno una prescrizione di farmaci correlati al problema MD<sup>17</sup>.*

	ATC	%
Antidiarroici-antinf.-antimicrobici	A07	64,7
Rifaximina	A07AA11	59,9
Mesalazina	A07EC02	13,7
Probiotici	A07-4AA2F	11,3
Ciprofloxacina	J01MA02	7,2
Metronidazolo	P01AB01	2,4
Amoxicillina + clavulan.	J01CR02	1,6
Sulfametox. + trimetop.	J01EE01	0,7
Fibre	A06AC	0,3

**FIGURA 1.**

Prevalenza "lifetime" (%) di MD: analisi per sesso e fasce d'età nell'anno 2015<sup>17</sup>.



l'intervista on-line di 245 MMG italiani<sup>18</sup>, in relazione all'utilizzo dei farmaci, emergono differenze rilevanti in particolare nella prescrizione di probiotici, che il 59,5% dei MMG che ha risposto al questionario on-line dichiara di utilizzare nei pazienti sintomatici e il 44% li utilizza per prevenirne la ricorrenza. È da sottolineare che i dati HS riflettono la reale attività prescrittiva diagnostico-terapeutica di 800 MMG equamente distribuiti su tutto il territorio italiano che nella pratica clinica quotidiana operano nella cosiddetta "modalità *Health Search*", ossia qualsiasi prescrizione non può essere effettuata se non legata a un problema ICD-9 codificato nella cartella clinica informatizzata.

## Il trattamento

Gli obiettivi principali della terapia della MD sono la riduzione dei sintomi e la prevenzione della diverticolite. Diverse società mediche, in vari paesi al mondo, hanno tentato di proporre dei trattamenti standard della MD ma le raccomandazioni non sono ancora omogenee. Le proposte riguardano sia regimi dietetici e modifiche degli stili di vita, sia terapie mediche (Tab. V).

### Regimi alimentari e stili di vita

Per ridurre l'evoluzione della diverticolosi a MD esistono limitate indicazioni a un regime dietetico arricchito di fibre. Le fibre sono state proposte anche per il trattamento della MD, ma il beneficio terapeutico non

è chiaramente dimostrato. In letteratura è possibile trovare studi che analizzano il ruolo delle fibre nella dieta e studi che valutano l'uso dell'integrazione supplementare di fibre. Vi sono studi epidemiologici che dimostrano una correlazione tra un basso introito di fibre alimentari, in particolare fibre insolubili, e sviluppo di MD. Nello studio EPIC<sup>10</sup> è stato dimostrato che diete vegetariane e con un alto contenuto di fibre riducono il rischio di malattia sintomatica e di ricovero ospedaliero. Altro studio è quello di Aldoori et al.<sup>19</sup> che analizza una coorte di 47.488 maschi americani per 4 anni, in cui vengono osservati 385 nuovi casi di MD sintomatica e l'analisi evidenzia un maggiore rischio per i soggetti che avevano un introito basso di fibre e un alto introito di grassi o carne rossa.

Vi sono una serie di studi interventistici che hanno verificato l'efficacia di fibre presenti nella dieta, o somministrate sotto forma di supplementi, nel ridurre la sintomatologia e nel prevenire la diverticolite. Gli studi che hanno verificato l'apporto di fibre nella dieta hanno esplorato quantità di fibre variabili tra i 6 e i 96 grammi. Alcuni di questi studi sono trial randomizzati e due dei più recenti in aperto hanno valutato una dieta ricca di fibre da sola contro la stessa dieta in trattamento combinato con una preparazione simbiotica. Nel primo studio<sup>20</sup> entrambi i trattamenti hanno significativamente ridotto il dolore addominale, mentre nel secondo<sup>21</sup> la sola dieta arricchita di fibre non ha migliorato i sintomi addominali rispetto al basale.

Un altro trial randomizzato in aperto ha confrontato una dieta ricca di fibre rispetto alla combinazione di una dieta ricca di fibre con rifaximina, dimostrando che entrambi i trattamenti hanno migliorato significativamente

## TABELLA V.

Terapia della MD con efficacia e grado di raccomandazione.

Terapia	Obiettivo riduzione sintomi	Grado di Raccomandazione	Obiettivo prevenzione diverticolite	Grado di Raccomandazione
Fibre	Moderata Efficacia	B	Moderata efficacia	C
Probiotici	Insufficiente evidenza	C	Insufficiente evidenza	C
Mesalazina	Moderata efficacia	B	Non efficace	A
Rifaximina	Buona Efficacia (in associazione con fibre)	B	Bassa efficacia (in associazione con fibre)	B

Il Grado di Raccomandazione è stabilito secondo i criteri CEBM (A corrisponde a un alto grado di raccomandazione – D basso grado di raccomandazione).

i sintomi addominali rispetto al basale<sup>22</sup>.

L'incidenza di diverticolite è stata ridotta utilizzando una dieta ricca di fibre confrontata con un regime dietetico povero di fibre in un follow-up di 65 mesi<sup>23</sup>. Un altro studio ha mostrato una frequenza simile di comparsa di diverticolite sia con sola fibra alimentare che con fibra alimentare associata a rifaximina dopo 24 mesi<sup>22</sup>.

Gli studi sulla supplementazione di fibre sono stati effettuati dal 1976 al 2013. La supplementazione è stata fatta con glucomannano, ispagula, crusca e metilcellulosa. Nella maggior parte di questi studi è stata valutata la riduzione dei sintomi e la ricorrenza della diverticolite. In tre di questi studi, che erano randomizzati in aperto, era stata comparata l'efficacia del glucomannano, in dosi tra 2 o 4 grammi al giorno, a quella del glucomannano stesso addizionato alla rifaximina. In tutti e tre gli studi si dimostrava una significativa riduzione dei sintomi addominali anche nel gruppo di trattamento con solo glucomannano<sup>24-26</sup>.

Le fibre nella dieta potrebbero favorire un equilibrato sviluppo della flora batterica intestinale tale da evitare la microinfiammazione di parete, molto probabilmente responsabile dei sintomi, e la contaminazione del diverticolo con sviluppo di fenomeni infettivi/infiammatori responsabili di induzione del processo che porta alla diverticolite.

Per quanto attiene ad altri aspetti delle abitudini alimentari bisogna sottolineare che non vi è nessun razionale nell'eliminare dalla dieta il consumo di noci, mais e popcorn per prevenire complicanze della MD. Infatti uno studio prospettico su una larga popolazione ha dimostrato che il consumo di questi alimenti non incrementa la diverticolosi o le complicanze della MD<sup>27</sup>.

Sono stati analizzati in precedenza il ruolo di ulteriori aspetti degli stili di vita come l'attività fisica, l'indice di massa corporea e il tabagismo nel determinismo della MD, anche se la letteratura non fornisce dati certi definitivi.

### Probiotici

Diversi studi sono stati realizzati per testare l'efficacia dei probiotici nella MD. L'uso dei probiotici nella MD è giustificato dall'ipotesi che in questa patologia c'è una sovracrescita batterica con una modificazione nella qualità e nella biodiversità del microbiota. Questa

modificazione sarebbe in grado di indurre alterazione della barriera mucosale con attivazione di una risposta infiammatoria di basso grado e genesi di sintomi e complicazioni. Sulla base di questa ipotesi, i probiotici potrebbero risanare la normale flora batterica intestinale cambiando il decorso della malattia<sup>28</sup>. La maggior parte degli studi a oggi realizzati ha testato i probiotici in associazione con farmaci antinfiammatori (mesalazina e balsalazide), fibre o dopo un trattamento con antimicrobici topici. Solo in quattro studi è stato utilizzato un braccio sperimentale con il probiotico da solo. I migliori risultati sono riportati quando i probiotici vengono utilizzati insieme ai farmaci anti-infiammatori<sup>29</sup>. Questi studi hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel ridurre i sintomi della MD, anche da soli, mentre non ci sono dati in grado di dimostrare l'efficacia dei probiotici da soli nel prevenire la diverticolite.

### Mesalazina

Ipotizzando il ruolo di una infiammazione di basso grado nella MD, un anti-infiammatorio come la mesalazina può rappresentare un'interessante opzione terapeutica. Vi sono evidenze che dimostrano che il suo uso migliora i sintomi e può prevenire la diverticolite. La mesalazina può ridurre i sintomi, o può prevenirli, o fare entrambe le cose. Tuttavia molti degli studi che hanno dimostrato questi effetti hanno limiti legati sia a una inadeguata randomizzazione dei pazienti che alla mancanza di un braccio sperimentale con placebo e/o alla assenza di una procedura in cieco. Solo due studi sono stati condotti con procedura in doppio cieco. Il primo mostra solo una modesta riduzione, tra l'altro non significativa, del dolore addominale del basso addome alla quarta settimana rispetto alla condizione basale<sup>30</sup>. Il secondo studio, multicentrico, dimostra l'efficacia del farmaco in associazione con un *Lactobacillus casei* nel mantenere la remissione sintomatologica di una MD con sintomi<sup>31</sup>.

In altri studi randomizzati in doppio cieco è stata valutata l'efficacia della mesalazina nella prevenzione della diverticolite, e in tutte queste sperimentazioni il farmaco non ha dimostrato efficacia<sup>32-33</sup>.

Quindi la mesalazina sembra efficace nel ridurre i sintomi della malattia ma non nel prevenire la malattia acuta.

### Rifaximina

La rifaximina è un antibiotico scarsamente assorbito e utilizzato sin dal 1985 in Italia per il trattamento di varie patologie gastrointestinali causate da infezioni batteriche.

Il polimorfo  $\alpha$  della rifaximina inibisce in modo specifico il legame della subunità  $\beta$  della RNA polimerasi batterica, impedendo la sintesi di RNA, ed è efficace contro la maggior parte dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi.

Nuovi dati preclinici e clinici suggeriscono che l'effetto di rifaximina- $\alpha$  non sia limitato solamente a un'azione antibatterica diretta nella regione gastrointestinale.

Per le diverse azioni esercitate, rifaximina- $\alpha$  può essere considerata un modulatore del microambiente intestinale, con proprietà eubiotiche, citoprotettive e di resistenza alla colonizzazione batterica. Essa è infatti in grado di modulare la crescita di alcuni ceppi batterici intestinali favorendo le specie batteriche benefiche come i lattobacilli e i bifido batteri e possiede anche proprietà anti-infiammatorie in quanto lega un recettore intracellulare e fattore di trascrizione, denominato "recettore del pregnano X", che è coinvolto nella regolazione della risposta infiammatoria intestinale.

In ragione del suo scarso assorbimento e della sua sicurezza d'uso, il farmaco è stato utilizzato nel trattamento di infezioni del piccolo e del grosso intestino, in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e nella sovracrescita batterica del piccolo intestino. Per le sue proprietà ne è stato ipotizzato l'uso anche nella MD<sup>29</sup>.

Sono stati fatti diversi trial per sperimentare l'efficacia della rifaximina nei diversi stadi clinici della MD; la maggior parte di questi studi ha considerato l'uso della rifaximina in associazione con altri trattamenti e in particolare con le fibre.

Una metanalisi ha analizzato l'efficacia della rifaximina associata a fibre paragonata alla sola somministrazione di fibre in cinque diversi studi<sup>34</sup>.

La differenza cumulativa fra tutti gli studi nel determinare un miglioramento della sintomatologia nei pazienti con MD era di circa il 30%, con una marcata significatività statistica e con il miglioramento di 1 paziente ogni 3 trattati (NNT = 3), risultando quindi clinicamente rilevante.

Questa metanalisi ha valutato anche la capacità della rifaximina di prevenire la diverticolite e l'analisi della occorrenza diverticolitica ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo ma non clinicamente rilevante con un NNT di 50.

È doveroso tuttavia commentare che l'incidenza annuale di diverticolite nei pazienti con malattia sintomatica è bassa per cui gli studi in questa area dovrebbero prevedere reclutamenti molto ampi. Inoltre, la strategia di utilizzo e quindi di verifica dell'efficacia della rifaximina nella prevenzione della diverticolite dovrebbe prevedere il trattamento di pazienti che già hanno avuto episodi di diverticolite, considerando che la recidiva nel primo anno si aggira intorno al 15%.

Un altro studio multicentrico recente, che ha valutato la somministrazione di 400 mg di rifaximina due volte al giorno per 7 giorni al mese per la prevenzione di un secondo episodio di diverticolite, ha dimostrato un guadagno significativo contro il placebo, per cui confermerebbe il ruolo della rifaximina nella riduzione dell'indice di ricorrenza diverticolitica<sup>35</sup>.

Quindi, in accordo con la *consensus* italiana sulla MD, la rifaximina, assieme alle fibre, appare efficace nel trattamento dei sintomi della MD. Il farmaco mostra una certa efficacia anche nella prevenzione della diverticolite, ma con un vantaggio terapeutico più basso<sup>1</sup>.

### La gestione della diverticolite acuta

Gli approcci terapeutici della DA dipendono dalla severità dell'episodio (non complicato o complicato) e dalla complessità della condizione (presenza di ascesso, fistola, ecc.). Non sono stati realizzati specifici studi randomizzati e le regole sono state stabilite da *consensus* datate nel tempo e che si sono espresse solo per un comportamento a tappe progressivo. Poiché i batteri anaerobi prevalgono nel colon, questi vengono sistematicamente considerati come i potenziali patogeni responsabili della diverticolite. Inoltre, l'episodio è considerato generalmente come una conseguenza di una infezione polimicrobica e quindi viene raccomandato un regime terapeutico di combinazione di antibiotici (Tab. VI).

Tuttavia gli antibiotici non sembrano migliorare l'evoluzione della DA ed è consigliato di utilizzarli con un criterio di scelta caso per caso. Uno studio sulla necessità della terapia antibiotica nella DA è stato realizzato su 623 pazienti che sono stati randomizzati per il trattamento con e senza antibiotici. In questo studio si dimostrava che l'uso degli antibiotici non accorciava il tempo di ricovero e non preveniva le complicanze. Il nume-

ro di recidive di diverticolite dopo un anno era simile nel gruppo di pazienti trattati con antibiotico e di quelli non trattati<sup>36</sup>.

Sulla necessità del ricovero vi sono dati ancora non univoci. In uno studio retrospettivo, su una coorte di 693 pazienti trattati come pazienti ambulatoriali, è stato osservato che il trattamento era efficace nel 94% dei casi<sup>37</sup>. Un altro studio prospettico su 132 pazienti con DA (DIVER trial) ha dimostrato che, in pazienti selezionati, il trattamento ambulatoriale è sicuro ed efficace<sup>38</sup>. Il trattamento ambulatoriale della MD permette un importante risparmio e consentirebbe anche un miglioramento della qualità di vita dei pazienti; tuttavia, tale modalità di management necessita di un'assistenza territoriale e di una organizzazione sanitaria dedicata.

Infine, sicuramente le forme di DA severe e complicate richiedono il ricovero, con il digiuno e la terapia con antibiotici a largo spettro<sup>39</sup>.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Cuomo R, Barbara G, Pace F, et al. *Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease*. United European Gastroenterol J 2014;2:413-42.

**TABELLA VI.**  
*Terapia della diverticolite acuta*<sup>39</sup>.

Schema terapeutico	Dosaggio
<b>Terapia orale per pazienti ambulatoriali</b>	
Metronidazolo e chinolonico	Metronidazolo – 500 mg ogni 6-8 ore Quinolonico (ad es. ciprofloxacina – 500-750 mg ogni 12 ore)
Metronidazolo e trimetoprim-sulfametossazolo	Metronidazolo – 500 mg ogni 6-8 ore Trimetoprim-sulfametossazolo – 160 mg di trimetoprim e 800 mg di sulfametossazolo ogni 12 ore
Amoxicillina-clavulanato	Amoxicillina-clavulanato – 875 mg ogni 12 ore
<b>Terapia endovenosa per pazienti ricoverati</b>	
Metronidazolo e chinolonico	Metronidazolo – 500 mg ogni 6-8 ore Quinolonico (ad es. ciprofloxacina – 500 mg ogni 12 ore)
Metronidazolo e cefalosporina di terza generazione	Metronidazolo – 500 mg ogni 6-8 ore Cefalosporina di terza generazione (ad es. ceftriaxone – 1-2 g ogni 24 ore)
Beta-lattamico con un inibitore della beta-lattamasi	Beta-lattamico con un inibitore della beta-lattamasi (ampicillina-sulbactam – 3 g ogni 6 ore)

Il dosaggio va aggiustato in base alla presenza e alla severità della insufficienza renale.

- 2 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.
- 3 Tursi A. *Diverticulosis today: unfashionable and still underresearched*. Therap Adv Gastroenterol 2016;9:213-28.
- 4 Stollman NH, Raskin JB. *Diverticular disease of the colon*. J Clin Gastroenterol 1999;29:241-52.
- 5 Chia JG, Wilde CC, Ngoi SS, et al. *Trends of diverticular disease of the large bowel in a newly developed country*. Dis Colon Rectum 1991;34:498-501.
- 6 Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. *Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy*. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1609-13.
- 7 Peery AF. *Recent advances in diverticular disease*. Curr Gastroenterol Rep 2016;18:37.
- 8 Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, et al. *Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: a population-based study*. Am J Gastroenterol 2015;110:1589-96.
- 9 Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. *Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update*. Gastroenterology 2012;143:1179-87.
- 10 Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, et al. *Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians*. BMJ 2011;343:d4131.
- 11 Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, et al. *Physical activity decreases diverticular complications*. Am J Gastroenterol 2009;104:1221-30.
- 12 Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, et al. *Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding*. Gastroenterology 2009;136:115-22.
- 13 Humes DJ, Ludvigsson JF, Jarvholm B. *Smoking and the risk of hospitalization for symptomatic diverticular disease: a population based cohort study from Sweden*. Dis Colon Rectum 2016;59:110-4.
- 14 Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. *Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding*. Gastroenterology 2011;140:1427-33.
- 15 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.
- 16 Strate LL, Erichsen R, Baron JA, et al. *Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings*. Gastroenterology 2013;144:736-42.
- 17 Database Health Search/CSD LPD. www.healthsearch.it
- 18 De Bastiani R, Sanna G, Fracasso P, et al. *The management of patients with diverticulosis and diverticular disease in primary care. An online survey among Italian general practitioners*. J Clin Gastroenterol 2016;50:S89-92.
- 19 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.
- 20 Lahner E, Esposito G, Zullo A, et al. *High-fibre diet and Lactobacillus paracasei B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease*. World J Gastroenterol 2012;18:5918-24.
- 21 Annibale B, Maconi G, Lahner E, et al. *Efficacy of Lactobacillus paracasei sub. paracasei F19 on abdominal symptoms in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study*. Minerva Gastroenterol Dietol 2011;57:13-22.
- 22 Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. *Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease*. World J Gastroenterol 2007;13:264-9.
- 23 Leahy AL, Ellis RM, Quill DS, et al. *High fibre diet in symptomatic diverticular disease of the colon*. Ann R Coll Surg Engl 1985;67:173-4.
- 24 Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. *Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon*. Int J Colorectal Dis 2003;18:55-62.
- 25 Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. *Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial*. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:33-9.
- 26 Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. *Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial*. Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol 1992;24:452-6.
- 27 Strate LL, Liu YL, Syngal S, et al. *Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease*. JAMA 2008;300:907-14.
- 28 Narula N, Marshall JK. *Role of probiotics in management of diverticular disease*. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1827-39.
- 29 Cuomo R, Barbara G, Annibale B. *Rifaximin and diverticular disease: Position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE)*. Dig Liver Dis 2017. pii: S1590-8658(17)30192-5.
- 30 Kruis W, Schumacher M, Mickisch O, et al. *Randomized clinical trial: mesalazine (salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:680-90.
- 31 Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. *Randomized clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease—a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:741-51.
- 32 Stollman N, Magowan S, Shanahan F, et al.; DIVA Investigator Group. *A randomized controlled study of mesalazine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial*. J Clin Gastroenterol 2013;47:621-9.
- 33 Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. *Mesalazine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials*. Gastroenterology 2014;147:793-802.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Chabok A, Pahlman L, Hjern F, et al. *Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis*. Br J Surg 2012;99:532-9.
- 37 Etzioni DA, Chiu VY, Cannom RR, et al. *Outpatient treatment of acute diverticulitis: rates and predictors of failure*. Dis Colon Rectum 2010;53:861-5.
- 38 Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. *Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: A prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial)*. Ann Surg 2014;259:38-44.
- 39 Jacobs DO. *Clinical practice. Diverticulitis*. N Engl J Med 2007;357:2057-66.