

INTESTINO IRRITABILE

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è un disturbo gastrointestinale con forte impatto negativo sulla qualità della vita dei soggetti affetti. E' caratterizzato da dolore o malessere addominale, disturbi della funzione intestinale e distensione o gonfiore addominale. La IBS è diagnosticata più spesso nelle donne che negli uomini e in genere in pazienti al di sotto dei 50 anni di età ⁽¹⁾. Questo disturbo, a seconda del sintomo predominante, è classificato come: IBS diarrea-predominante (IBS-D), IBS costipazione-predominante (IBS-C) o ancora un quadro alternato di questi due (IBS-A). La prevalenza di ciascun sottotipo di IBS può variare, ma IBS-A e IBS-D sono le più frequenti.

La gestione di IBS prevede l'utilizzo di terapie convenzionali, dirette verso specifici sintomi come ad esempio la loperamide per diarrea, lassativi per costipazione o gli antispastici per il dolore addominale. A causa della natura eterogenea dei sintomi, i pazienti vengono spesso trattati con più di un farmaco al fine di ottenere un miglioramento complessivo. Tuttavia, l'uso di terapie convenzionali in molti casi non ha dato i risultati sperati con insoddisfazione dei pazienti.

Al fianco delle terapie convenzionali troviamo le terapie innovative dirette a contrastare i meccanismi fisio-patologici alla base di IBS. Ad esempio gli antidepressivi triciclici si sono dimostrati utili nella IBS in quanto prolungano il tempo di transito intestinale ⁽²⁾ a causa dell'antagonismo con il sistema colinergico e istaminergico. Inoltre, l'inibizione della ricaptazione della noradrenalina/serotonina, sia centrale che periferica, può ridurre la nocicezione intestinale ^(3;4). Sulla base della controversa osservazione che l'eccessiva crescita della flora batterica intestinale (SIBO) possa avere un ruolo nella patogenesi della IBS, antibiotici topici sono stati impiegati nel trattamento di IBS.

La fisiopatologia della IBS è legata ad un complessa interazione tra la motilità intestinale alterata, ipersensibilità viscerale e stress ambientale. Il ruolo chiave della serotonina sulla motilità intestinale ha dato vita all'ipotesi che una trasmissione serotoninergica alterata conduce a uno stato di costipazione o di diarrea nella IBS ⁽⁷⁾. In particolare il tono serotoninergico aumentato può essere associato a IBS-D, mentre quello ridotto può essere associata a IBS-C. I farmaci attivi sui recettori serotoninergici possono essere utili nelle diverse forme di IBS. In particolare gli antagonisti selettivi 5-HT₃ si sono dimostrati utili nel fornire sollievo ai pazienti con IBS-D. Questi recettori sono ampiamente distribuiti sui neuroni enterici nel tratto gastro intestinale e l'antagonismo recettoriale porta alla riduzione del dolore viscerale ⁽⁵⁾, rallentamento del transito intestinale ⁽⁶⁾ e diminuzione delle secrezioni GI, tutte azioni che affrontano e risolvono la sintomatologia tipica della IBS-D.

Tra questi agenti, l'alosetron è attualmente l'unico farmaco che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato per il trattamento della IBS-D grave.

Oltre a queste anomalie, una disfunzione dell'asse cerebro-intestinale che coinvolge il SNC, il sistema nervoso autonomo e quello enterico è stato implicato nella fisiopatologia di IBS.

Altre teorie proposte alla base di IBS comprendono varie cause, come l'infiammazione, alterazioni del sistema immunitario e le alterazioni nella flora batterica intestinale ⁽⁸⁾.

La diagnosi di IBS avviene in base alla classificazione dei sintomi conosciuti come Criteri di Roma ⁽⁹⁾. Per soddisfare i criteri diagnostici per IBS è richiesto che nei 12 mesi precedenti il paziente deve riportare almeno 12 settimane, non necessariamente consecutive, di dolore o malessere addominale con due terzi delle seguenti caratteristiche:

- dolore alleviato con la defecazione;
- esordio associato ad un cambiamento nella frequenza delle feci;
- esordio associato ad un cambiamento di aspetto delle feci.

Antispastici

Gli antispastici sono farmaci impiegati nel trattamento di IBS sulla base del fatto che sono in grado di ridurre la motilità della muscolatura liscia intestinale. Ci sono due grandi categorie di agenti antispastici:

- agenti anticolinergici/antimuscarinici (iosciamina, cimetropio);
- rilassanti della muscolatura liscia (mebeverina, otilonio bromuro).

Studi condotti sui farmaci anticolinergici, hanno evidenziato che i benefici osservati con questi agenti è probabilmente dovuto all'effetto placebo, mentre tra i rilassanti della muscolatura liscia l'unico che apporta qualche beneficio è l'otilonio bromuro.

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono efficaci nel trattamento di IBS-D. Esercitano la loro azione attraverso meccanismi centrali e periferici, tra cui l'aumento della soglia del dolore, l'alterazione della sensibilità viscerale e del tempo di transito intestinale e alleviano la depressione ⁽¹⁰⁾.

Gli effetti anticolinergici dei TCA e la loro capacità di prolungare i tempi di transito intestinale sono le ragioni per cui questi agenti sono preferibili ai inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) in IBS-D.

Gli effetti collaterali tipici dei TCA sono vertigini, sonnolenza, costipazione, e secchezza delle fauci e possono verificarsi con il crescere delle dosi, con maggior frequenza con nortriptilina,

mentre sono generalmente meglio tollerate le ammine terziarie amitriptilina e imipramina grazie alla minore affinità per i recettori colinergici, istaminergici, e α -adrenergici.

Antibiotici Intestinali

L'uso di antibiotici non assorbiti trova impiego nel trattamento di IBS in base alle evidenze che alterazioni della flora batterica intestinale possano essere associata a questo disturbo ⁽¹¹⁾. Diversi studi infatti suggeriscono un legame tra IBS e SIBO ^(12,13). La presenza di SIBO, associata ai sintomi tipici della IBS, può essere facilmente diagnosticata attraverso il breath test del lattulosio (LHBT) un esame semplice, non invasivo ed accurato.

Rispolverando brevemente la fisiologia della digestione, ricordiamo come la cavità orale, lo stomaco ed il primo tratto dell'intestino (duodeno) siano i tratti del tubo digerente maggiormente interessati dai processi digestivi. L'assorbimento dei nutrienti è invece massimo a livello dei tratti intermedi dell'intestino tenue (digiuno ed ileo), mentre a livello del colon (intestino crasso) si assiste principalmente all'assorbimento di acqua ed elettroliti. In quest'ultimo tratto dell'apparato digestivo è presente una ricca flora microbica saprofita e simbiotica, che vive metabolizzando le sostanze non digerite o comunque non assorbite a livello intestinale. La fermentazione di tali sostanze dà origine a gas come idrogeno, metano ed anidride carbonica, in parte espulsi attraverso le flatulenze ed in parte riassorbiti dalla mucosa del colon e veicolati dal sangue fino ai polmoni, dove vengono allontanati con la respirazione. Quando una quantità eccessiva di nutrienti maldigeriti arriva nel colon, la produzione di gas intestinali diviene imponente, ed il soggetto lamenta meteorismo, distensione addominale, crampi alla pancia e flatulenza; inoltre, questi nutrienti richiamano acqua nel lume intestinale per ragioni osmotiche, scatenando diarrea ed amplificando i disturbi gastrointestinali. Quando la flora microbica normalmente presente nel crasso prolifera a dismisura, insediandosi anche nei tratti terminali dell'intestino tenue, l'assorbimento dei nutrienti viene compromesso, mentre aumenta la quota di gas intestinali con amplificazione dei sintomi sopracitati. In queste condizioni, diagnosticabili tramite il breath test del lattulosio, è necessario intervenire con antibiotici specifici per ridurre la popolazione microbica dell'intestino.

Tra gli antibiotici il più utilizzato è la rifaximina. In uno studio clinico ⁽¹⁴⁾ 87 pazienti sono stati trattati per 10 giorni con rifaximina, 400 mg tre volte al giorno, o placebo con follow-up per 10 settimane. I risultati hanno mostrato significativo miglioramento dei sintomi globali di IBS nel gruppo trattato con rifaximina.

Farmaci attivi sul sistema serotoninergico

Alosetron e antagonisti 5-HT₃

Alosetron è un antagonista 5-HT₃ introdotto sul mercato americano all'inizio del 2000 per il trattamento di IBS-D nelle donne, ma nello stesso anno è stato ritirato dal mercato a causa della segnalazione di gravi reazioni avverse associate al suo utilizzo, in particolare colite ischemica (CI) e le complicanze associate a costipazione quali fecaloma, ostruzione intestinale, megacolon tossico e perforazione intestinale ⁽¹⁵⁾. Dopo il ritiro dal mercato, la Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto numerose richieste da parte di pazienti e medici che hanno portato infine alla convocazione di un comitato consultivo per discutere il rapporto rischio/beneficio dell'alosetron, con successiva reintroduzione del farmaco sul mercato nel Novembre 2002 ad un dosaggio più basso, 0,5 mg due volte al giorno anziché 1 mg due volte al giorno, e un più ristretta indicazione, specificando che deve essere utilizzato nelle donne con 'grave' IBS-D e inadeguata risposta alla terapia convenzionale. L'indicazione 'grave' IBS è stata definita dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi:

- frequente e grave dolore o fastidio addominale;
- urgenza intestinale frequente o incontinenza fecale;
- invalidità o restrizione delle attività quotidiane a causa di IBS ⁽¹⁶⁾.

Alosetron è un potente antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT₃ indicato per il trattamento della IBS-D grave nelle donne che non presentano anomalie anatomiche o biochimiche del tratto gastro intestinale che non hanno risposto in maniera soddisfacente alla terapia convenzionale.

Rispetto al placebo l'utilizzo di questo farmaco si è dimostrato utile nel ridurre l'urgenza addominale e migliorare la consistenza delle feci oltre a migliorare complessivamente la qualità di vita dei pazienti (fig. 1) ^(17; 18).

L'antagonismo dei recettori 5-HT₃ determina rallentamento del transito intestinale, riduzione delle secrezioni intestinali e aumenta la consistenza delle feci ⁽¹⁹⁾, in più è stato suggerito che l'antagonismo recettoriale a livello dell'amigdala possa essere responsabile della riduzione della percezione del dolore viscerale attraverso meccanismi poco chiari ⁽²⁰⁾.

Atri antagonisti 5-HT₃ potenzialmente utili nella IBS-D sono il cilansetron, che a causa di gravi effetti collaterali rivelati durante la fase di sperimentazione clinica non è stato introdotto in commercio, e il ramosetron, inizialmente impiegato per alleviare la nausea indotta da chemioterapici, e attualmente in fase di sperimentazione per la IBS-D ⁽²¹⁾.

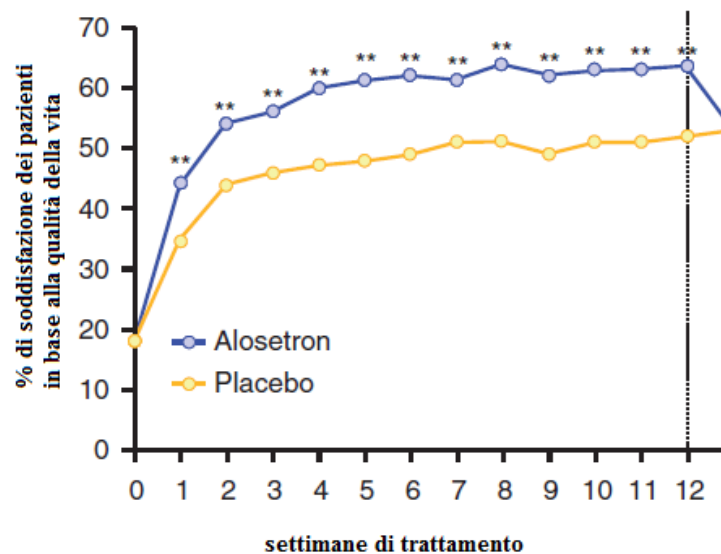


Fig. 1: Alosetron vs. placebo ⁽¹⁸⁾

Antagonisti 5-HT₄

I recettori 5-HT₄ mediano il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, acetilcolina e sostanza P, che modulano la peristalsi intestinale. Si ritiene che l'antagonismo selettivo di questi recettori possa fornire sollievo ai pazienti affetti da IBS-D. In uno studio controllato è stato dimostrato che 20 mg di piboserod migliorano significativamente il transito orofecale e un il quadro clinico complessivo dei pazienti affetti da IBS-D.

Agonisti 5-HT₄

L'attivazione dei recettori 5-HT₄ determina il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori che modulano il tono della muscolatura liscia, la secrezione di elettroliti e il riflesso peristaltico. Il tegaserod è un agonista 5-HT₄ inizialmente approvato dalla FDA in pazienti di sesso femminile con IBS-C e negli uomini e donne di età inferiore ai 65 anni con costipazione cronica. Il principale effetto collaterale è la diarrea, solitamente transitoria ⁽²³⁾. Nel marzo 2007, Novartis ha volontariamente rimosso tegaserod dal mercato negli Stati Uniti e nel Canada sulla base di studi clinici che hanno evidenziato un aumento statistico dell'incidenza di infarto del miocardico e ictus. Nel luglio 2007, tegaserod è stato reintrodotta sul mercato negli Stati Uniti, ma l'uso è limitato al trattamento di IBS-C e costipazione idiopatica cronica nelle donne sotto i 55 anni di età.

Terapie non farmacologiche

Fibre

L'uso della fibra rimane controverso nella terapia dei pazienti con IBS-C. Il meccanismo d'azione proposto per la fibra è una diminuzione della pressione intra-colon e una accelerazione del transito intestinale ⁽²⁴⁾. In una recente revisione sistematica di 17 studi randomizzati controllati riguardanti il ruolo della fibra nel trattamento di IBS, si è constatato solo un minimo miglioramento dei sintomi globali e nessuna prova che la fibra riducesse il dolore addominale. Inoltre la fibra insolubile (mais, crusca di frumento) peggiora addirittura i sintomi in alcuni pazienti ⁽²⁵⁾. Le linee guida attualmente disponibili consigliano l'impiego di fibre in pazienti affetti da costipazione ma non il loro uso in IBS ⁽²⁶⁾.

Fermenti lattici

La presenza di infiammazione e l'attivazione del sistema immunitario in alcuni pazienti con IBS suggerisce che le alterazioni nella flora intestinale possano svolgere un ruolo importante in questo disturbo. I probiotici possono essere utili nel ripristino sia qualitativo sia quantitativo della flora batterica. Lattobacilli e bifidobatteri sono due dei probiotici più frequentemente studiati e diverse prove hanno dimostrato come il loro uso sia associato ad un miglioramento dei sintomi di IBS ⁽²⁷⁾.

Dieta

La maggior parte dei pazienti affetti da IBS ritiene che questo disturbo sia collegato, almeno in parte, alla dieta. Lamentano infatti peggioramento dei sintomi nel periodo post-prandiale e sono intolleranti a certi alimenti. Le diete di eliminazione portano ad un sostanziale miglioramento della frequenza delle evacuazioni, del dolore addominale e della qualità della vita ⁽²⁸⁾.

Conclusioni

La natura complessa di IBS continua a rappresentare una significativa sfida per il trattamento dei pazienti. Farmaci tradizionali come antispastici, agenti volumizzanti e antidepressivi sono frequentemente prescritti, ma raramente sono efficaci in pazienti con sintomi avanzati. Fortunatamente, i recenti sforzi hanno chiarito che molti neurotrasmettitori sono coinvolti nella fisiopatologia di IBS e ciò ha portato allo sviluppo di nuovi e più promettenti agenti terapeutici. Sicuramente i più importanti sono i farmaci serotoninergici; tegaserod e alosetron, si sono dimostrate utili nel migliorare significativamente la qualità complessiva di vita dei pazienti e gestire efficacemente molte delle anomalie di IBS.

Grazie ai progressi compiuti nella comprensione di IBS possiamo aspettarci di vedere in un prossimo futuro diverse altre classi di farmaci, come antagonisti della colecistochinina, antagonisti della neurochinina A, antagonisti dei recettori oppioidi e attivatori del canale cloruro.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman, D.A., Camilleri, M., Mayer, E.A. and Whitehead, W.E. (2002) AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123: 2108-2131.
2. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:159–166.
3. Crowell MD. The role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care.* 2001;7 Suppl:S252–S260.
4. Baker DE. Rationale for using serotonergic agents to treat irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:700–711.
5. Mayer EA, Berman S, Derbyshire SW, et al. The effect of the 5-HT₃ receptor antagonist, alosetron, on brain responses to visceral stimulation in irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1357–1366.
6. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:775–782.
7. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2006;55:1095–1103.
8. Clarke G, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med.* 2009;15:478–489.
9. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. 2000. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: A multinational consensus. Degnon Associates.
10. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009;58:367–378.
11. Frisora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1271–1281.
12. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004;292:852–858.
13. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:412–419.
14. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:557–563.
15. Chang, L., Chey, W.D., Harris, L., Olden, K., Surawicz, C. and Schoenfeld, P. (2006) 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* 101: 1069-1079.
16. Lewis, J.H. (2010) Alosetron for severe diarrheapredominant irritable bowel syndrome; efficacy and safety in perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*
17. Krause, R., Ameen, V., Gordon, S.H., West, M., Heath, A.T., Perschy, T. et al. (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 102: 1709-1719.

18. Lembo, A.J., Olden, K.W., Ameen, V.Z., Gordon, S.L., Heath, A.T. and Carter, E.G. (2004) Effect of alosetron on bowel urgency and global symptoms in women with severe, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: analysis of two controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 675-682.
19. Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 113-120.
20. Mayer EA, Berman S, Derbyshire SW, Suyenobu B, Chang L, Fitzgerald L, Mandelkern M, Hamm L, Vogt B, Naliboff BD. The effect of the 5-HT₃ receptor antagonist, alosetron, on brain responses to visceral stimulation in irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1357-1366.
21. Rabasseda X. Ramosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist for the control of nausea and vomiting. *Drugs Today (Barc)* 2002; 38: 75-89.
22. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, Ruegg P. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1655-1666.
23. Quigley EM, Wald A, Fidelholtz J, Boivin M, Pecher E, Earnest D. Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 605-613.
24. Cook IJ, Irvine EJ, Campbell D, Shannon S, Reddy SN, Collins SM. Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. A controlled, crossover study. *Gastroenterology* 1990; 98: 66-72.
25. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 245-251.
26. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, Quigley E, Schoenfeld P, Schuster M, Talley N. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S7-S26.
27. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebocontrolled crossover study. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 294-301.
28. Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 514-522.