

11^a edizione

top ten

in gastroenterologia

13-14 NOVEMBRE 2020

REPORT

A cura di F. Pace,
*UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
ASST Bergamo EST*

1. Farmaci e device medici nella MRGE

Carmelo Scarpignato
Prof. di Gastroenterologia, United Campus di Malta, Malta

2. IBS: un update

Giovanni Barbara
*Prof. Associato Medicina Interna, UO Medicina,
Ospedale S. Orsola, Bologna*

3. Management dell'IBS in Italia: la survey AIGO

Massimo Bellini
*Prof. Associato di Gastroenterologia, Resp. Servizio di Fisiopatologia,
UO Gastroenterologia Universitaria, Pisa*

4. Uso dei probiotici nella Malattia Diverticolare

Francesco Franceschi
*Prof. Associato di Medicina interna e Direttore di Medicina d'Urgenza
e Pronto Soccorso, Policlinico Gemelli, Roma*

Editore

Clorofilla srl – editoria scientifica

Publishing director

Massimo Barberi

Art Director

Stefania Maffoni

Direzione e redazione

Clorofilla srl - editoria scientifica

Via Podgora 12A, 20122 Milano

Tel 02 39523784

www.clorofillaweb.it

Iscrizione al ROC n. 25358

Copyright © 2021

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Immagine di copertina di Fotolia: Roman Babakin

Immagini interne di Fotolia: Roman Babakin

Nota dell'Editore

La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.

Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.

Estratto da Microbioma.it 24/03/2021

Nelle giornate del 13 e 14 Novembre dello scorso anno si è tenuta la 11° Edizione del Convegno **"Top Ten in Gastroenterologia"**. Qui di seguito diamo una sintesi di alcune relazioni svolte in questa occasione.

Farmaci e device medici nella MRGE

La prima lettura di cui vogliamo rendere conto riguarda la relazione del Prof. C. Scarpignato di Parma, che ha parlato di **"Farmaci e device medici nella MRGE"**.

Il prof. Scarpignato ha esordito ricordando la multifattorialità patogenetica della MRGE, in cui la secrezione acida gastrica riveste un ruolo importante ancorché indiretto, essendo la MRGE essenzialmente una patologia motoria, in particolare legata al rilasciamento inappropriato dello sfintere esofageo inferiore. Tuttavia, nella terapia farmacologica, i farmaci anti-secretori e in particolare gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono i più usati, presentando una superiorità su tutti gli altri in termini di efficacia sia sul sintomo che sulla guarigione del danno mucosale, se presente (malattia erosiva).

Nonostante la loro popolarità, gli IPP sono farmaci che non modificano la storia naturale della malattia, sono cioè dei "sintomatici" ma non dei "curativi", a differenza delle procedure chirurgiche. Essi peraltro non hanno alcun effetto né sul disturbo motorio né ad esempio sulla barriera mucosa ed è stato ad esempio dimostrato, utilizzando la pH-impedenzometria esofagea, che in corso di terapia con IPP il numero dei reflussi non si riduce, ma semplicemente si innalza il pH di tali episodi (1) grazie all'effetto anti-secretivo (vedi Fig. 1).

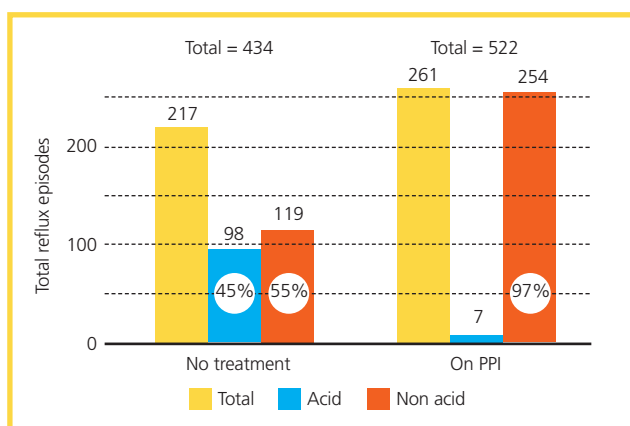


Fig. 1 Numero degli episodi di reflusso totali, acidi e non acidi in pazienti con MRGE prima e durante terapia con IPP (da Vela et al).

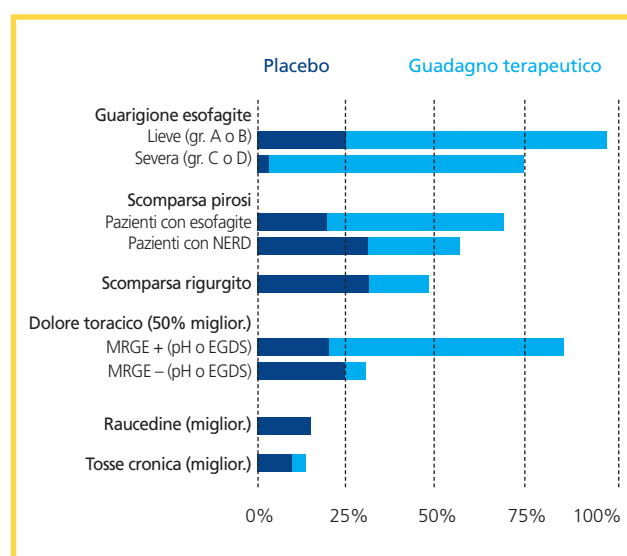


Fig. 2 Risposta sintomatica agli IPP in manifestazioni esofagee ed extra-esofagee di MRGE (da Kahrilas et al).

Inoltre, il reflusso di bile che spesso coesiste al reflusso cloridro-peptico, non è modificabile con questi farmaci. Per tutta questa serie di ragioni, tanto nei trial clinici quanto nella pratica clinica quotidiana, una certa percentuale di pazienti con sintomi tipici, siano essi con o senza esofagite erosiva, non risponderà in maniera completa o soddisfacente agli IPP (2), mentre ancora inferiore è la risposta agli IPP nei pazienti con manifestazioni extra-esofagee (3).

In tutte queste situazioni è ragionevole pensare che una terapia *add-on* agli IPP possa esser di aiuto. In passato è stato proposto l'uso di pro cinetici, ma lo scarso profilo di sicurezza di alcuni e lo scarso profilo di efficacia di altri (o entrambi) ne hanno limitato molto l'impiego con questa indicazione. Al momento attuale, esistono due categorie di farmaci/device medici che hanno alle loro spalle sperimentazioni cliniche controllate e dunque evidenze scientifiche. La prima categoria è rappresentata dagli alginati, farmaci che non soltanto hanno un effetto fisico antire-

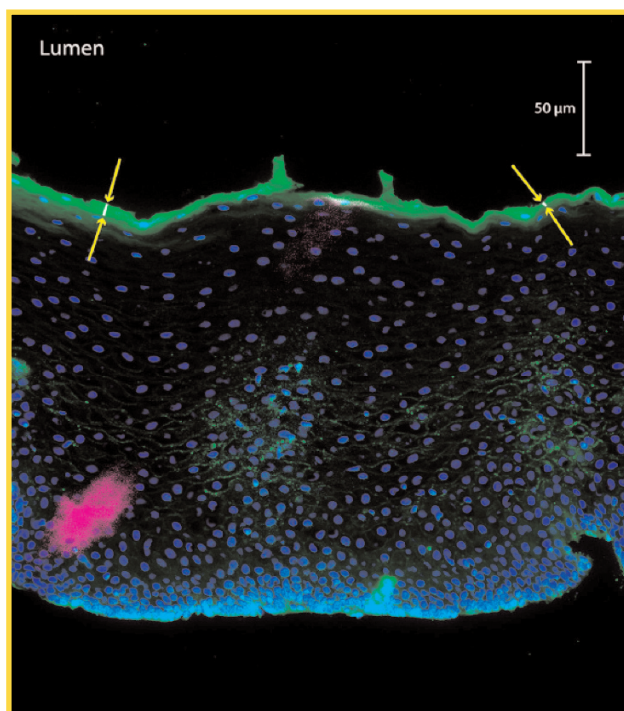


Fig. 3 Immagine di biopsia esofagea trattata con alginato fluorescente e poi esposta ad acido cloridrico e bile. L'alginato (strato superiore) rimane adesivo dopo 30 minuti, proteggendo l'epitelio (da Woodland et al).

flusso (rafting), ma più recentemente hanno dimostrato di ridurre efficacemente il fenomeno della tasca acida, una zona di forte acidità nello stomaco prossimale che si manifesta nel periodo post-prandiale, ed inoltre aderiscono alla superficie mucosa dell'esofago, creando una barriera fisica protettiva anche se di breve durata (4).

La seconda categoria è costituita da un protettore mucosale formato da acido ialuronico e condroitinsolfato, in grado di aderire grazie a proprietà bi-adesive alla mucosa esofagea proteggendola dalla noxa acido-peptica. Con tale prodotto, che costituisce un device medico di classe III (effetto solo topico, senza assorbimento sistemico), è stato realizzato uno studio clinico randomizzato in pazienti con NERD e parziale risposta agli IPP (5). In questo studio, che ha arruolato oltre 150 pazienti, veniva impiegato per 2 settimane il solo IPP oppure una associazione con il device: i risultati finali indicano che nel secondo gruppo si è avuta una risposta significativamente superiore, con 52,6% vs 32,1% di soggetti che avevano ridotto lo score sintomatico TSS di almeno 3 punti (vedi tabella 1).

Trial endpoints	PPI + ac ialuronico/ condroitinsolfato		PPI + Placebo		P value
	n/N	%	n/N	%	
Primary					
No of patients with TSS reduction of at least 3 points	40/76	52.6	25/78	32.1	0.01
Secondary					
No of patients with 50% reduction of TSS	29/76	38.2	18/78	23.1	0.042
No of patients with TSS reduction at final visit	60/76	78.9	44/78	56.4	0.003
TSS (s.d.) before and after treatment	Before	After	Before	After	
	8.53 ± 2.6	5.42 ± 2.1	8.03 ± 2.7	6.49 ± 2.6	
Change (± s.d.) in TSS	-3.11 ± 3.1		-1.54 ± 3.0		0.002
TSS, total symptom (heartburn, retrosternal pain, regurgitation, acid taste) score					

Tab. 1 Effetto della supplementazione di acido ialuronico e condroitinsolfato alla terapia con IPP in pazienti con NERD: endpoint primari e secondari (da Savarino et al).

Bibliografia

- 1 - Vela et al, Gastroenterology 2001;120:1599-1606
- 2- Bytzer et al, Aliment Pharmacol Ther 2012;36:635-43
- 3 - Kharilas et al, Gut 2012;61:1501
- 4 - Woodland et al, Am J Physiol Gastrointest Liver 2015;308: G975-G980
- 5 - Savarino V, Pace F et al, Aliment Pharma Ther 2017; 45: 631-642

IBS: un update

Il secondo intervento preso in considerazione al TOP TEN dello scorso anno è quello del Prof. Giovanni Barbara di Bologna dal titolo: **"IBS: un update"**.

La sindrome dell'intestino irritabile (acronimo inglese: IBS, Irritable Bowel Syndrome) rappresenta il paradigma delle sindromi funzionali in gastroenterologia: è considerato il paradigma opposto alla patologia organica, per esempio le patologie croniche infiammatorie intestinali (acronimo inglese: IBD, Inflammatory Bowel Disease come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa).

Il termine medico funzionale continua ad avere purtroppo uno stigma negativo, essendo spesso associato ad una particolare "problematicità" del paziente che talvolta viene definito come nevrotico, ansioso se non addirittura come portatore di una patologia immaginaria.

Attualmente invece e in accordo con la Rome Foundation, la definizione da utilizzare dovrebbe essere quella di Disturbi dell'asse intestino-cervello (Brain-gut axis), in cui le manifestazioni sintomatologiche sono legate a vari fattori: alterazioni della motilità intestinale, ipersensibilità viscerale, alterazioni della funzione mucosale e della sua immunità, alterazioni del microbiota intestinale ed infine un alterato "processing" cerebrale.

I disturbi dell'asse intestino-cervello possono insorgere per effetto di fattori psico-sociali o di fattori periferici (dieta, stress, infezioni, farmaci, altro...) o di entrambi.

La prevalenza dei Disturbi Funzionali Digestivi (DFD) appare globalmente molto alta.

Una recente survey della Rome Foundation su oltre 40.000 soggetti indica una prevalenza di oltre il 40% per almeno una sindrome.

Restringendo al campo intestinale, si stima che in Nord America e nel Regno Unito circa un quarto della popolazione presenti uno dei 6 DFD intestinali (*figura 1*), con l'IBS che si pone al terzo posto (4,6%) dopo i disturbi intestinali non specificati (9,1%) e la stipsi funzionale (7,8%) (1).

Esistono quattro fenotipi diversi di IBS:

- a prevalente manifestazione diarroica (IBS-D)
- a prevalente manifestazione stitica (IBS-C)
- di tipo misto (IBS-M) con alternanza diarrea/stipsi
- di tipo indeterminato (IBS-U)

Secondo i criteri diagnostici più frequentemente usati (Roma III o Roma IV), le rispettive frequenze sono quelle evidenziate nella *figura 2*.

La frequenza dell'alvo è misurata utilizzando la scala di Bristol: l'IBS-C corrisponde a un Bristol score di 1-2, l'IBS-D a un Bristol score di 6-7.

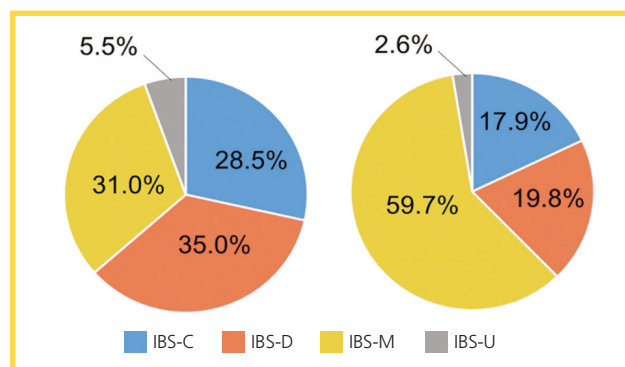
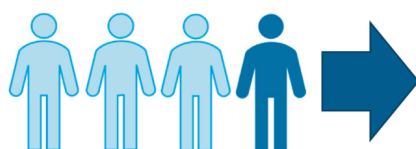


Fig. 2 Prevalenza dei vari sottotipi di IBS riportati in Nord America e GB (da Palsson).

More than **1 in every 4 adults** in the U.S., Canada and the U.K. has one of the six functional bowel disorders.

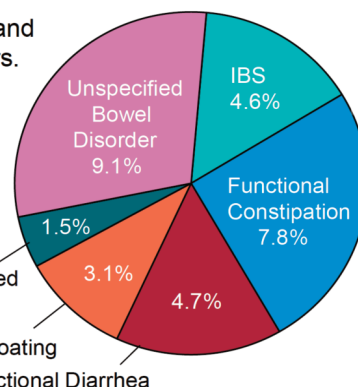


- ✓ Functional bowel disorders are more common in women than men
- ✓ They become less common after mid-life

Opioid-induced constipation

Functional Bloating

Functional Diarrhea



Pie chart:
% of adults with
each disorder

Fig. 1 Prevalenza di DFD intestinali in Nord America e Gran Bretagna (da Palsson).

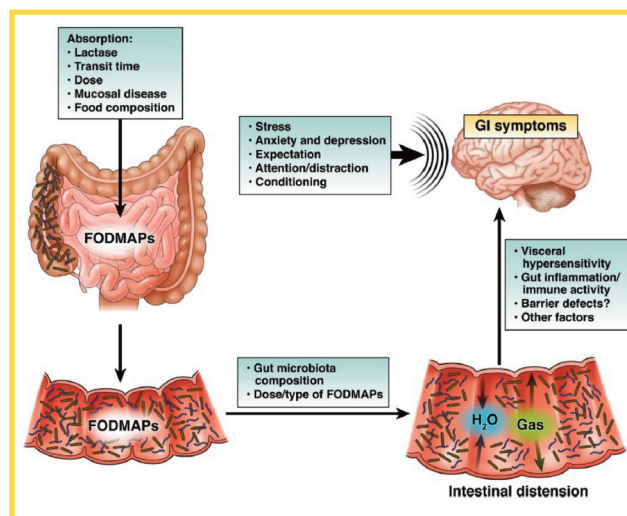


Fig. 3 Meccanismi proposti per l'induzione dei sintomi prodotta dall'ingestione di FODMAP (da Simren).

L'altro elemento - insieme all'alterazione dell'alvo - che caratterizza i criteri diagnostici di Roma III è la presenza di discomfort/dolore addominale, mentre per Roma IV deve essere presente dolore (eliminato discomfort perché ritenuto troppo vago) con i sintomi che devono essere presenti almeno un giorno la settimana da almeno 3 mesi (Roma IV) (2).

Esistono poi una moltitudine di altri sintomi associati, sia di tipo intestinale (come distensione addominale, urgenza, incontinenza fecale) variamente ripartiti nei quattro sottogruppi di IBS, sia di tipo extra-intestinale (come dispareunia, cefalea, disuria, alterazioni del sonno, fibromialgia).

L'appartenenza ad un fenotipo non è stabile nel tempo: i pazienti possono passare da un sottogruppo all'altro, ma con una notevole stabilità comunque nella diagnosi di IBS nel tempo (3).

Da un punto di vista fisiopatologico, ha spiegato il prof. Barbara, è concettualmente utile considerare che l'IBS sia in realtà una patologia micro-organica più che funzionale in senso stretto. All'interno dei vari fattori considerati come rilevanti sul piano dell'attivazione dei sintomi, esistono due attori principali: il cibo e il microbiota intestinale e soprattutto la loro interazione.

Un esempio di interazione è quello dei FODMAP (fermentable oligosaccharides, dysaccharides, monosaccharides and polyols) che sono sostanzialmente fibre prebiotiche contenute in vegetali e frutta e che vengono fermentate dal microbiota intestinale generando in vario modo sintomi intestinali (figura 3).

L'importanza del secondo fattore, il microbiota Intestinale, è esemplificata da tre ordini di osservazioni.

La prima è che esiste una notevole percentuale di pazienti, mediamente il 13% circa (5), in cui sintomi di IBS esordiscono in seguito ad una gastroenterite infettiva (cosiddetto

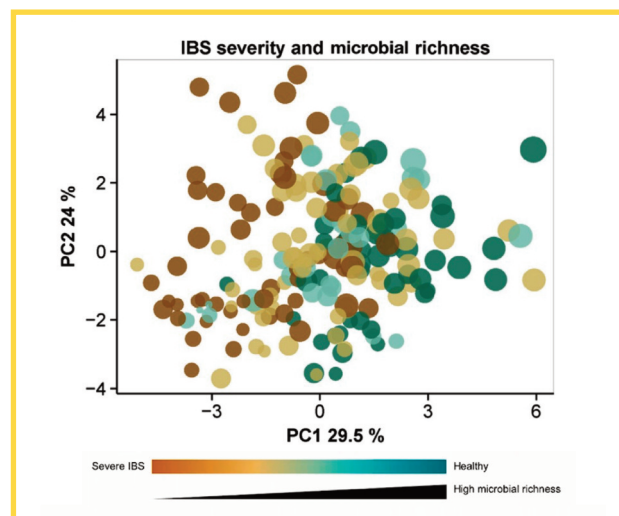


Fig. 4 Associazione tra severità sintomatica dell'IBS e ricchezza microbica (sopra) e tra composizione microbica e sottotipi di IBS (sotto). (Da Tap).

IBS post-infettivo o PI-IBS).

La seconda osservazione è che spesso l'uso di antibiotici, attraverso la loro azione disbiotizzante, fa insorgere sintomi più o meno persistenti di IBS.

Infine, il dato terapeutico: un notevole effetto di miglioramento sintomatico ottenuto mediante uso di probiotici, con il conseguente ripristino dell'eubiosi.

In generale, le conoscenze attuali inducono a pensare che l'entità della sintomatologia da IBS possa correlare con l'entità della disbiosi: uno studio di pochi anni fa (6) sembrerebbe indicare che ad una riduzione della ricchezza microbica (alfa diversità) si associa un peggioramento della severità clinica dell'IBS (figura 4). Lo studio mostra anche una disbiosi qualitativamente diversa nei vari sottogruppi di IBS.

Da ciò deriva che l'effetto dei vari probiotici non solo varia da probiotico a probiotico (in base alla formulazione), ma non è uguale tra tutti i sottotipi (dato ben noto dalla letteratura) e che idealmente sarebbe necessario conoscere la particolare disbiosi individuale per ripristinare l'omeostasi batterica supplementando con il probiotico o i probiotici effettivamente carenti.

Bibliografia

- 1 - Palsson et al. *Gastroenterology* 2020; 158:1262-73
- 2 - Lacy BE et al, *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407
- 3 - Halder SLS et al, *Gastroenterology* 2007;133:799-807
- 4 - Simren et al. *Gastroenterology* 2014;146:10-26
- 5 - Futagami S et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41: 177-88
- 6 - Tap J et al. *Gastroenterology* 2017;152:111-123

Management dell'IBS in Italia: la survey AIGO

La successiva relazione di cui vogliamo rendere conto è stata svolta dal prof. M. Bellini di Pisa.

Il tema toccato è il **"Management dell'IBS in Italia: la survey AIGO"**, che come dice il titolo appunto riguarda un'indagine compiuta dalla Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri per accertare, nel nostro sistema Sanitario, quali sono gli strumenti diagnostici più comunemente usati dai gastroenterologi per fare diagnosi di IBS e le terapie da loro prescritte; e dall'altra parte, qual è il grado di coinvolgimento psicologico del paziente a causa della sindrome e quale la riduzione conseguente della qualità di vita. A tale scopo è stata effettuata un'accurata anamnesi, che comprendeva anche per esempio il numero di giorni lavorativi persi per la patologia, e l'uso di tools come lo score IBS-SSS, la scala HADS per valutare ansia e depressione, e la scala SF-12 per valutare la qualità di vita. Infatti, l'IBS, pur non costituendo una patologia clinicamente severa per la vita del paziente, ha un grande impatto sia sulla qualità di vita del paziente che sui costi economici sanitari.

Lo studio, che è stato pubblicato su *Digestive and Liver Disease* (1), ha coinvolto 26 Unità di Gastroenterologia, per un totale di 677 pazienti con IBS (73% dei quali femmine), di cui 346 (51%) alla prima diagnosi. La ripartizione tra sottogruppi vedeva oltre il 43% con IBS-C, il 22% con IBS-D e il restante 35% con IBS-M. Nell'anno precedente, i pazienti avevano effettuato una media di 3 visite dal medico di famiglia, e avevano perso mediamente 3,5 giorni di lavoro a causa della patologia.

Dal punto di vista della severità dei sintomi, i pazienti erano in larga parte afflitti da sintomi moderati-severi, come evidenziato da uno score IBS-SSS <125 presente solo in circa il 13% dei casi.

Interessante l'analisi degli esami eseguiti dai pazienti, per inve-

stigare sulla causa dei sintomi addominali, eseguiti nell'anno precedente la visita (vedi *tabella 1*).

È possibile rilevare come lo Specialista chiedesse più frequentemente del MMG esami come la sierologia per m. celiaca, ma meno esami specialistici come la colonscopia e l'ecografia addominale. In ogni caso, la stragrande maggioranza dei pazienti (85%) aveva effettuato almeno un esame diagnostico e il 42% aveva eseguito una colonscopia, in misura largamente inappropriata.

Per quanto riguarda i 3 diversi sottogruppi di IBS, la stratificazione degli esami richiesti dallo Specialista Gastroenterologo era la seguente (vedi *tabella 2*). Gli esami ematologici, la sierologia per m. celiaca, il breath test al lattosio, e la coprocoltura con ricerca di uova e parassiti era più frequente nell'IBS-D, mentre la manometria anorettale nell'IBS-C.

Dal punto di vista terapeutico, il Gastroenterologo operava frequentemente una de-prescrizione di lassativi stimolanti e in forma di clismi e microclismi, e infine di rimedi erboristici, mentre era prodigo di consigli di tipo dietetico/stile di vita e di somministrazione di probiotici, che passava da un 17% di prescrizione del MMG ad un 50% dello Specialista (vedi *tabella 3*).

Un dato interessante è la prescrizione di psicoterapia, appannaggio quasi esclusivo dello specialista rispetto al MMG (13,6% vs 1,5%) e di farmaci innovativi, come la linaclotide e la prucalopride. Apparentemente, nella scelta della terapia non vi erano differenze di genere e almeno una terapia veniva impartita dal Gastroenterologo in oltre il 94% dei pazienti.

Per quanto riguarda la ripartizione di terapie nei sottogruppi, considerando ad esempio l'uso dei probiotici, si notava che l'indicazione era maggiore nell'IBS-D (58,9%), decresceva

	Performed in the previous year N pts (%)	Suggested by gastroenterologists N pts (%)	p ^a
Routine blood test	441 (65.1)	148 (21.9)	<0.001
Coeliac serology	102(14.9)	309 (45.6)	<0.001
Stool culture, test for ova and parasites	232 (34.0)	156 (22.8)	<0.001
FBT	170 (25.1)	115(1.7)	<0.001
Ultrasonography	304 (44.9)	138 (20.4)	<0.001
CT	32 (4.7)	1 (0.1)	<0.001
MRI	8 (1.2)	3 (0.4)	ns
Barium enema	51 (7.5)	6 (0.9)	<0.001
Rectosigmoidoscopy	14 (2.1)	6 (0.9)	ns
Colonoscopy	286 (42.2)	74 (10.9)	<0.001
Colon CT	12 (1.8)	6 (0.9)	ns
Lactose breath test	127 (18.8)	99 (14.6)	<0.05
Other	91 (13.3)	176 (25.8)	<0.001

Tab. 1 Test diagnostici eseguiti nell'anno prima della visita in base alla prescrizione Specialistica o del MMG (da Soncini et al).



	IBS			p ^a
	IBS-C (N = 294)	IBS-D (N = 146)	IBS-M (N = 237)	
Routine blood tests	49– (16.7)	41+ (28.1)	58 (24.5)	0.01
Coeliac serology	96– (32.7)	90+ (61.6)	123+ (51.9)	<0.001
Stool culture, test for ova and parasites	39– (13.3)	54+ (37)	63 (26.6)	<0.001
FBT	50 (17.0)	26 (17.8)	39 (16.5)	ns
Ultrasonography	51 (17.3)	30 (20.5)	57 (24.1)	ns
CT	0	0	1 (0.4)	ns
MRI	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.4)	ns
Barium enema	5 (1.7)	0	1 (0.4)	ns
Rectosigmoidoscopy	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.4)	ns
Colonoscopy	27 (9.2)	20 (13.7)	27 (11.4)	ns
Colon CT	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (1.3)	ns
Lactose breath test	31– (10.5)	30+ (20.5)	38 (16.0)	<0.05
Anorectal manometry	46+ (15.6)	4– (2.7)	11– (4.6)	<0.001
Other	72 (24.5%)	42 (28.8%)	61 (25.7%)	ns

+/- Observed frequencies greater (+) than or less (–) than chance (adjusted residual analysis). FBT, fecal blood test; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging. ^aChi-square test.

Tab. 2 Esami richiesti dal Gastroenterologo in base al sottogruppo di IBS (da Soncini et al).

Therapy	Currently taken N pts (%)	Suggested by the gastroenterologist N pts (%)	p
None	238 (35.2)	39 (5.8)	<0.001
Life style and dietary suggestions	213 (31.5)	479 (70.8)	<0.001
Probiotics	120 (17.7)	340 (50.2)	<0.001
Fiber supplements	108 (16.0)	110 (16.2)	ns
Antispasmodics	31 (4.6)	55 (8.1)	<0.05
Stimulant laxatives	51 (7.5)	5 (0.7)	<0.001
Macrogol	48 (7.1)	183 (27.0)	<0.001
Lactulose/lactitole	24 (3.5)	10 (1.5)	<0.05
Saline laxatives	12 (1.8)	5 (0.7)	ns
Enemas/suppositories/micro-enemas	60 (8.9)	15 (2.2)	<0.001
Prucalopride	7 (1.0)	9 (1.3)	ns
Linacotide	1 (0.1)	31 (4.6)	<0.001
Rifaximine	18 (2.7)	31 (4.6)	ns
Mesalamine	1 (0.1)	18 (2.7)	<0.001
Herbal remedies	51 (7.5)	19 (2.8)	<0.001
Psychotherapy	10 (1.5)	92 (13.6)	<0.001
Antidepressant drugs (TCA/SSRI)	4 (0.6)	1 (0.1)	ns
Loperamide	32 (4.7)	25 (3.7)	ns
Other 3	5 (5.2)	82 (12.1)	<0.05

*Test of proportions. TCA, tricyclic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

Tab. 3 Tipologia di terapie prescritte dal gastroenterologo in base al sottogruppo di IBS.

nell'IBS-M (54,4%) e ancor più nell'IBS-C (42,5%). Pattern del tutto analogo, ma con percentuali molto più basse, seguiva la prescrizione di Rifaximina (8,2%, 5,5% e 2,0%, rispettivamente), mentre la supplementazione di fibre seguiva il pattern opposto (IBS-C>IBS-M>IBS-D). Infine, l'uso di antidepressivi era bassissimo tanto da parte del MMG che da parte dello Specialista, nonostante uno stato depressivo fosse riscontrato in una percentuale significativa di pazienti (14,5%). Depressione e ansia erano significativamente più frequenti nelle donne (38,7% e 16,8%, rispettivamente), e le due affezioni psicologiche erano più frequentemente riscontrate nel sottogruppo con IBS-D rispetto agli altri due. Infine, prevedibilmente, la qualità di vita mostrava una correlazione inversa con la severità dei sintomi, tanto nella

componente somatica che in quella psichica.

I messaggi-chiave di questo importante studio nazionale sono molteplici: in primo luogo, si conferma che l'IBS è una patologia in grado di influenzare negativamente la qualità di vita dei pazienti e di indurre importanti costi socio-economici; inoltre, è molto forte il ricorso a diagnosi strumentale di esclusione anziché l'uso di criteri diagnostici "in positivo"; ancora, il frequente riscontro di una co-morbidità psicologica richiede un approccio multidisciplinare; ed infine, il "management" di questa sindrome risulta ancora oggi fortemente inappropriato.

Bibliografia

Soncini et al, Dig Liv Dis 2019;51:782-89

Uso dei probiotici nella Malattia Diverticolare

L'ultima relazione su cui vogliamo riferire è stata tenuta dal prof. Francesco Franceschi del Policlinico Gemelli di Roma dal titolo **"Uso dei probiotici nella Malattia Diverticolare"**.

Dopo una breve sintesi sui costituenti e sulle funzioni del microbiota intestinale umano, il prof. Franceschi ha toccato il tema della patogenesi della Malattia Diverticolare. Uno dei dati che cominciano ad emergere dalla letteratura più recente è che i pazienti con Malattia Diverticolare sintomatica o complicata tendono ad avere una disbiosi di tipo pro-infiammatorio (1).

Il prof. Franceschi ha presentato una sintesi dei dati emersi da vari studi, indicativi delle modificazioni tanto del microbiota fecale che di quello associato alla mucosa (*figura 1*) nel portatore di malattia diverticolare.

Proinflammatory Dysbiosis in Diverticular Disease

Fecal microbiome

- ↑ *Proteobacteria* (in particular *Enterobacteriaceae*)
- ↑ *Akkermansia muciniphila*,
- ↑ *Roseburia hominis*, *Veillonella*, *Haemophilus*,
- ↑ *Streptococcus*,
- ↓ *Bacteroidetes fragilis*,
- ↓ *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella stercoris*

Mucosa associated microbiome

- ↑ *Enterobacteriaceae*,
- ↑ *Microbacteriaceae* and *Basidiomycota*,
- ↑ *Bifidobacterium longum*

Fig. 1 Modificazioni in senso disbiotico pro-infiammatorio nel microbiota di soggetti con Malattia Diverticolare (da Lopertuso et al).

Il dato ormai acquisito relativo alla presenza di disbiosi nel soggetto portatore di malattia diverticolare rappresenta il razionale per l'impiego dei probiotici, quanto nel soggetto sintomatico, tanto nel trattamento della cosiddetta SUDD (acronimo inglese per malattia diverticolare sintomatica non complicata), che per la prevenzione della diverticolite.

La letteratura su tale indicazione è stata recentemente rivista da Lahner (2) (*tabella 1*).

Concentrandosi sulla SUDD, il prof. Franceschi ha ricordato che complessivamente il trattamento con probiotici

(Lattobacilli) associato a mesalazina (3) o a rifaximina (4) o in monoterapia (5) (*E. Coli Nissle 1917*) ha mostrato efficacia nel trattamento della SUDD e nella prevenzione delle sue ricadute.

Passando alla Diverticolite acuta non complicata (Hinchey 1), lo studio recente con la migliore metodologia è il cosiddetto DIVA study (6) il quale non ha dimostrato alcun vantaggio del trattamento additivo con il probiotico *Bifidobacterium infantis 35624* alla semplice mesalazina nel ridurre i sintomi dopo un primo episodio di diverticolite acuta.

Risultati opposti sono stati conseguiti viceversa dallo studio randomizzato condotto dal gruppo del prof. Franceschi (7) che ha mostrato come la supplementazione con *Lactobacillus Reuteri 4659* alla terapia antibiotica con ciprofloxacina e metronidazolo sia in grado di ridurre significativamente i valori dell'infiammazione (PCR), il dolore addominale e la durata dell'ospedalizzazione.

Il meccanismo d'azione sembrerebbe legato alla secrezione - da parte del *Lactobacillus reuteri 4659* - di adesine per il muco, molecole dotate di azione immunoregolatrice e anche antinfiammatoria attraverso la produzione di citochine.

Naturalmente, l'azione più generale dei probiotici (mantenimento barriera intestinale, resistenza alla colonizzazione dei patogeni, azione immunomodulante, produzione di acidi grassi a catena corta ad effetto trofico, ed altre ancora) contribuisce al risultato favorevole.

Il gruppo del prof. Franceschi ha recentemente pubblicato un nuovo studio in aperto sull'uso questa volta di una miscela di 3 probiotici (*Bifidobacterium lactis* LA 304, *Lactobacillus salivarius* LA 302, *Lactobacillus acidophilus* LA 201) [Lactibiane® IKI (Biocure PiLeJe)] associati alla stessa terapia antibiotica dello studio precedente vs placebo, nella terapia della diverticolite acuta non complicata (8). I risultati sono stati nettamente positivi tanto sulla riduzione del dolore misurato con VAS (*figura 2* pannello superiore), quanto sull'infiammazione misurata come riduzione della PCR rispetto al basale dopo 72 ore (*figura 2* pannello inferiore).

Gli autori dello studio concludono che la miscela dei 3 probiotici probabilmente agisce in particolare grazie alle

Author Year	(Ref) # Patients / F / mean age (years)	Type of diverticular disease	Study type / Arms	Single center yes/no
Giaccari S 1993 [30]	79 / 34 / 63	Complicated DD in remission	Open / 1	Yes
Fric P 2003 [31]	15 / 10 / 75	Symptomatic uncomplicated DD	Open / 2	Yes
Tursi A 2005 [32]	12 / 5 / 58	Acute diverticular colitis	Open / 1	Yes
Tursi A 2006 [33]	85 / 54 / 67	Symptomatic uncomplicated DD in remission	Open RT / 3 No	
Tursi A 2007 [34]	30 / 11 / 60	Uncomplicated acute diverticulitis	Open RT / 2	Yes
Tursi A 2008 [35] 7	5 / 42 / 65	Symptomatic uncomplicated DD in remission	Open RT / 5	Yes
Lamiki P 2010 [36]	46 / 36 / 62	Symptomatic uncomplicated DD in remission	Open / 1	No
Annibale B 2011 [37]	50 / 32 / 65	Symptomatic uncomplicated DD	Open RT / 3	No
Lahner E 2012 [38]	45 / 35 / 65	Symptomatic uncomplicated DD	Open RT / 2	No
Stollman N 2013 [39]	117 / 61 / 58	CT confirmed acute diverticulitis	DB placebo-controlled RT / 3	Yes
Tursi A 2013 [40]	210 / 101 / 62	Symptomatic uncomplicated DD in remission	DB placebo-controlled RT / 4	No

DB: double blind; DD: diverticular disease; F: female; Ref.: reference; RT: randomized trial

Author Year (Ref)	Strain(s)	Symbiotic yes/no
Giaccari S 1993 [30]	<i>Lactobacillus</i> (specific strain not reported)	Not reported
Fric P 2003 [31]	<i>Escherichia coli</i> strain Nissle	No
Tursi A 2005 [32] Tursi A 2007 [34]	<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 24732, <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24737, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24735, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 24730, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> DSM 24734	No
Tursi A 2006 [33] Tursi A 2008 [35] Tursi A 2013 [40]	<i>Lactobacillus casei subsp. DG</i>	No
Lamiki P 2010 [36]	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium subsp. 420</i>	Yes: Not specified (phytoextracts)
Annibale B 2011 [37]	<i>Lactobacillus paracasei subsp. paracasei</i> F19	Yes: Glucooligosaccharides
Lahner E 2012 [38]	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	Yes: Arabinogalactan-xylooligosaccharides
Stollman N 2013 [39]	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	No

Tab. 1 Caratteristiche principali degli 11 studi sull'uso dei probiotici nella malattia diverticolare sopra e ceppi impiegati (sotto) (da Lahner et al).

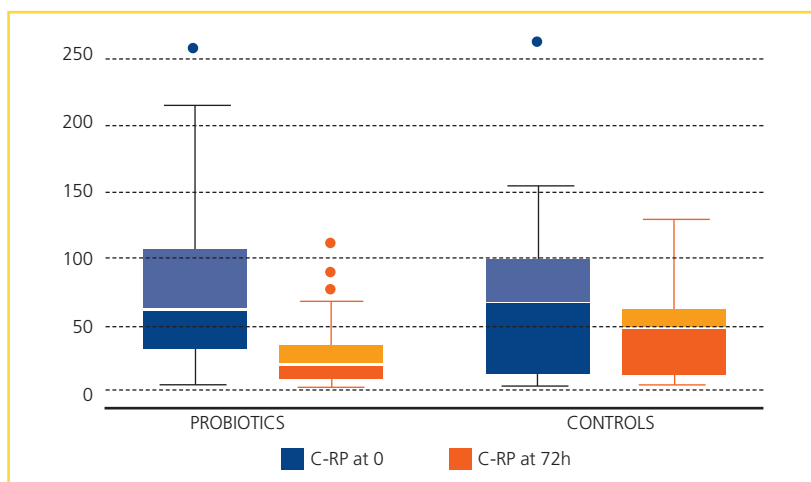
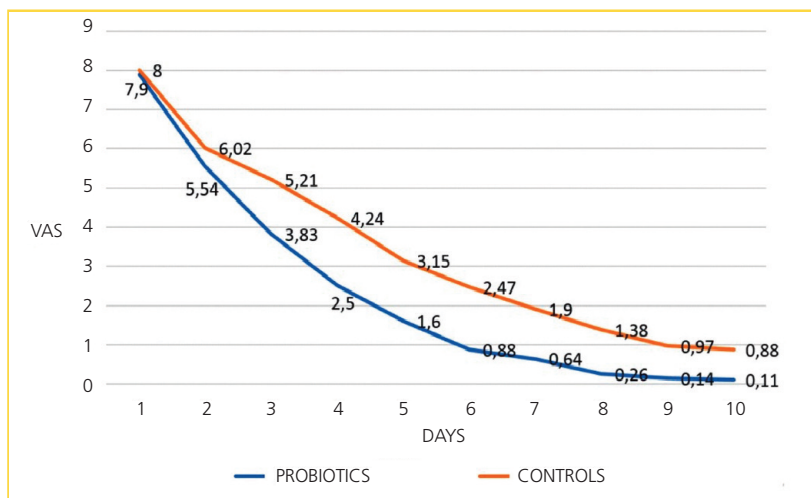


Fig. 2 Riduzione dello score del dolore nei due gruppi (probiotici vs controlli, sopra) e della PCR (sotto) (da Petruzzello C et al).

proprietà antinfiammatorie dei 3 specifici ceppi di Lattobacilli e del Bifidobatterio.

Il gruppo dei pazienti trattati, inoltre, ha mostrato una significativa riduzione del tempo di ospedalizzazione (0,5 giorni), il che ha delle ricadute importanti sia sui costi sanitari che sul benessere psicologico del paziente.

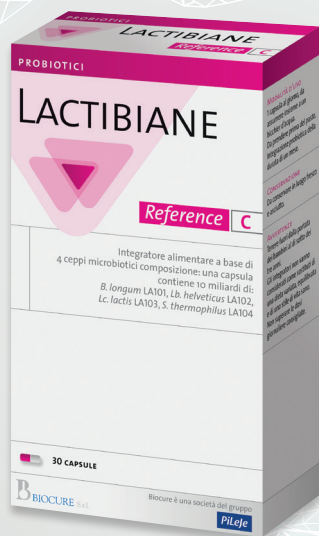
Il meccanismo d'azione di questa miscela [Lactibiane® IKI (Biocure PiLeJe)] è un mix tra effetto antinfiammatorio legato al *Bifidobacterium lactis* LA 304 e del *Lactobacillus salivarius* LA 302 e azione antinocicettiva del *Lactobacillus acidophilus* LA 201, in grado di interagire con i recettori endocannabinoidi mucosali, come sperimentalmente è stato dimostrato sull'animale (9).

Bibliografia

- 1 - Lopetuso LR et al, *Dig Dis* 2018;36:56-65
- 2 - Lahner et al, *J Gastrointest Liver Dis*, 2016; 25: 79-86
- 3 - Tursi et al, *J Clin Gastroenterol* 2006;40:312-16
- 4 - Giaccari S et al, *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1993;15:29-34
- 5 - Fric P et al, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:313-5
- 6 - Stollman N et al, *J Clin Gastroenterol* 2013;47:621-9
- 7 - Petruzzello C et al, *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:1087-1094
- 8 - Petruzzello C et al, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:9126-33
- 9 - Weiss et al. *Immunology* 2010

PERCHÉ OGNI DISBIOSI È UNICA

UN BRAND DI PROBIOTICI MIRATI



LACTIBIANE Reference



TUBESCOLON Target



LACTIBIANE Tolerance



LACTICHOC



LACTIBIANE Iki



La carta HQM (Haute Qualité Microbiotique) garantisce una selezione rigorosa dei ceppi probiotici PileJe e una produzione che soddisfa gli standard qualitativi più elevati.