

**PUBLIC HEALTH
& HEALTH POLICY**

Spesa sanitaria
HTA Spending review
Sostenibilità
Governance Equità
Sistema Sanitario
Quality **Welfare**
Centralità del paziente
Empowerment
Innovazione



LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

*UNA PATOLOGIA CHE MERITA
GIUSTO RICONOSCIMENTO
E ADEGUATA RISPOSTA SANITARIA*

ANNO V - N. 1 - 2017

PH&S



PUBLIC HEALTH & HEALTH POLICY

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

***UNA PATOLOGIA CHE MERITA
GIUSTO RICONOSCIMENTO
E ADEGUATA RISPOSTA SANITARIA***

A CURA DEL:

COMITATO DIRETTIVO DI IBSCOM - COMITATO SINDROME INTESTINO IRRITABILE



PUBLIC HEALTH & HEALTH POLICY
ANNOV – N. 1 – 2017

Editore

ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.
Viale Sarca 223
20126 Milano
Tel. 02-49538300
Indirizzo e-mail info@altis-ops.it

Direttore Responsabile

Marcello Portesi

Co-Editor in Chief

Lamberto Manzoli
Dipartimento di scienze mediche,
Università degli Studi di Ferrara

Ketty Vaccaro

Direttore Welfare, Fondazione Censis

Coordinamento Redazionale

Giovanna Elisa Calabrò

COMITATO ESPERTI

Vincenzo Atella

Direttore CEIS Tor vergata

Emanuela Baio

Già Senatrice Segr. Presidenza del Senato della Repubblica
Presidente Fondazione Salute & Benessere

Claudio Cricelli

Presidente Società Italiana di Medicina Generale

Maria Grazia De Marinis

Professore Associato, Docente di Infermieristica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Antonio Gaudioso

Segretario Generale Cittadinanzattiva

Armando Santoro

Professore Associato, Docente di Infermieristica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Giorgio Vescovo

Presidente Fondazione FADOI - Federazione delle Associazioni
dei Dirigenti Ospedalieri Internisti

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'editore.

Nota dell'editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.



Autorizzazione Tribunale Milano 457/2012

Numero di iscrizione al Roc 26499

Stampato nel mese di maggio 2017

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

*UNA PATOLOGIA CHE MERITA
GIUSTO RICONOSCIMENTO
E ADEGUATA RISPOSTA SANITARIA*

INDICE

Introduzione	6
Inquadramento clinico della patologia e cenni epidemiologici	7
Sindrome dell'intestino irritabile: meccanismi fisiopatologici ed alterazione del microbiota	9
Alterazioni del microbiota intestinale: il ruolo del "quarto organo" dell'apparato digerente nella Sindrome dell'Intestino Irritabile.	13
Sindrome dell'intestino irritabile: come fare diagnosi?	13
Quale trattamento per la Sindrome dell'Intestino Irritabile? La gestione dei sintomi e le attuali strategie terapeutiche.	14
Il peso della patologia in termini di costi diretti ed indiretti	17
Impatto dell'IBS sulla qualità della vita	18
L'impatto sociale della patologia e il burden sulla qualità della vita del paziente	19
Conclusioni	21
Bibliografia	22
Opinioni e interviste	
<i>Intervista a Monica Boirivant</i>	25
<i>Intervista a Sabrina Nardi</i>	26
<i>Intervista ad Antonio Gasbarrini</i>	27

INTRODUZIONE

La Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII, dall'inglese *Irritable Bowel Syndrome* - IBS) è un complesso sintomatologico che comprende dolore addominale ed irregolarità dell'alvo, dovuto ad alterazioni motorie funzionali del colon. Rappresenta, ad oggi, la causa più frequente di ricorso al medico per patologia gastroenterologica.

I sintomi di questa condizione sono cronici ed ostacolano le attività quotidiane di chi ne è affetto, determinando un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti (1). È noto che i soggetti con l'intestino irritabile presentano una riduzione della qualità della vita, assenteismo dal lavoro ed un maggior numero di visite mediche che interessano sintomi gastrointestinali ma anche disturbi di altri distretti dell'organismo.

La patologia, inoltre, influenza pesantemente anche la condizione psicologica del paziente. Pertanto, è chiaramente evidente, ma anche documentato da dati di letteratura (2) che questa sindrome impone un considerevole onere economico per il nostro sistema sanitario, in termini di costi diretti e di costi sociali indiretti, legati appunto all'assenteismo da lavoro e scuola, perdita di produttività, insieme ai meno misurabili costi legati ad una diminuzione della qualità della vita.

La patologia, quindi, ha un'ampia rilevanza sociale. Inoltre, problematico risulta essere l'inquadramento diagnostico della malattia nonché la sua gestione

terapeutica. La diagnosi non di rado è tardiva perché inizialmente sottovalutata anche dagli stessi pazienti e perché i suoi sintomi sono spesso contrastati in modo inadeguato con un'inefficace e a volte dannoso "fai da te" da parte del paziente. Gli obiettivi della terapia sono quelli di fornire sollievo globale sui diversi sintomi e mirano ad alleviare singolarmente quelli predominanti e legati alle diverse forme della sindrome (con stipsi, con alvo diarroico, misto) (3). Anche se le terapie tradizionali come ad esempio i lassativi, gli antidepressivi, gli antispastici, possono risultare utili per un gruppo di pazienti, in generale gli stessi sono insoddisfatti della loro efficacia e tollerabilità complessiva. Negli ultimi due decenni, numerosi avanzamenti nella diagnosi e nella gestione della sindrome dell'intestino irritabile sono stati raggiunti, contribuendo così ad aumentare la speranza per il futuro dei pazienti affetti da questa patologia (1). Importanti obiettivi sono stati raggiunti anche in ambito terapeutico. Infatti, oltre ai trattamenti "classici" noti per la gestione della sindrome, negli ultimi anni sono stati proposti "nuovi trattamenti" con specifiche indicazioni, come ad esempio la linaclotide per le forme con stipsi, approvata nel 2012 dall'Agenzia Europea per i medicinali (*European Medicines Agency* – EMA) (4) e, ad oggi, primo e unico prodotto approvato nell'UE per il trattamento dell'IBS-C (con alvo costipato), e ancora Eluxadolina farmaco orale dagli effetti oppiacei approvato nel 2015, che trova indicazione per

il trattamento delle forme IBS-D con alvo diarroico (5, 6). Vi sono poi, terapie "alternative" come ad esempio i probiotici che agiscono sulla flora intestinale spesso alterata in condizioni patologiche del tratto gastrointestinale, ivi compresa IBS (7).

La Sindrome dell'Intestino Irritabile impone un onere socio-economico elevato per i suoi malati e per la società. I passi avanti fatti dalla ricerca e orientati alla migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di questo disturbo hanno migliorato la nostra conoscenza su questa sindrome, tuttavia ancora permangono importanti criticità nella gestione del paziente affetto da IBS. Se da un lato è fondamentale lo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza scientifica e finalizzate a migliorare l'inquadramento diagnostico e terapeutico dell'IBS, con l'introduzione di classi farmacologiche mirate e sempre più personalizzate, dall'altro emerge la necessità che si ponga maggiore attenzione, sia da parte della classe medica che da quella istituzionale, al fine di poter costruire le basi per un sistema sanitario in grado di fornire, anche al paziente con IBS, una presa in carico utilizzando approcci innovativi ed al tempo stesso costo-efficaci e che garantisca un'alta qualità di vita. Pertanto, in un futuro non così lontano, sarà necessario identificare una formula tecnico organizzativa che permetta contemporaneamente di preservare l'universalità del diritto alla salute e la sostenibilità economica del SSN.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

INQUADRAMENTO CLINICO DELLA PATOLOGIA E CENNI EPIDEMIOLOGICI

Con il termine "Sindrome dell'intestino irritabile" o "IBS" (dall'inglese Irritable Bowel Syndrome) si indica una condizione clinica caratterizzata da dolori addominali che si accompagnano a modificazioni dell'alvo in senso costipato (IBS-C) o diarroico (IBS-D) o misto con periodi di stipsi alternati appunto a scariche diarroiche (IBS-M). Dal momento che IBS è una malattia che interessa tutto l'intestino e che l'intestino tenue occupa la parte centrale dell'addome ed il colon ne occupa "la cornice" il dolore addominale dell'IBS può mimare molte altre malattie quali coliche biliari, patologie gastriche,

vero che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti affetti da IBS hanno una probabilità almeno doppia di essere sottoposti ad interventi di colecistectomia, appendicectomia o a carico dell'apparto uro-genitale che ovviamente sono spesso inutili, potenzialmente dannosi e sicuramente costosi. IBS-C si può manifestare come totale assenza di stimolo evacuatorio o, al contrario, con pressoché costante necessità di evacuare, associato a difficoltà espulsive spesso non solo per le feci ma anche per i gas intestinali, che esitano eventualmente anche in evacuazioni ripetute nell'arco della giornata con feci aride e di piccole dimensioni (feci caprine o scibale di diametro ridotto). IBS-D è caratterizzato da emissione di feci di consistenza ridotta (liquide o poltacee),

casi più gravi può esitare in incontinenza. In entrambi i casi le evacuazioni possono presentare anche tracce più o meno abbondanti di muco, indice di una forte infiammazione della mucosa intestinale. IBS, ancora oggi indicato con termini antichi e potenzialmente fuorvianti quali "colite spastica" o "colite nervosa", è frequentemente caratterizzata, oltre che dai suddetti sintomi anche da gonfiore, tensione, fastidio addominale, borborigmi accentuati, e si può associare ad altre condizioni patologiche digestive (patologia da reflusso gastro-esofageo, dispepsia simil-motoria o simil-ulcerosa, nausea cronica, episodi di vomito, ecc.) ed extra-digestive (infezioni genito-urinarie, tachicardia, difficoltà di respiro, cefalea, emicrania, fibromialgia, sindrome della

PAZIENTE CON IBS-C	PAZIENTE CON IBS-D	MEDICO
<p>Dolore, crampi, rumori imbarazzanti, difficoltà ad evacuare (mi vengono ma a volte devo ricorrere a manovre digitali pur di liberarmi del peso che sento là in fondo), passo troppo tempo in bagno, mi devo svegliare a un'ora impossibile per non essere in ritardo al lavoro, sono così gonfia che mi sembra di essere incinta e quando sto seduta faccio fatica a respirare, non sopporto abiti stretti e in ufficio mi devo slacciare la cintura, ho bisogno di emettere gas, ma mi vergogno e poi sono così maleodoranti per cui evito di frequentare luoghi pubblici, la mia vita è rovinata, le medicine non funzionano o mi liberano all'improvviso e non so mai quando prenderle e poi mi resta sempre dolore/fastidio all'addome. Forse dovrei seguire i consigli di quell'amica o del farmacista o dell'erborista, o dell'omeopata (preferisco i rimedi naturali alle medicine), tanto il mio dottore non si interessa di me e mi dice che è tutta colpa del fatto che sono troppo nervosa, ma come faccio a stare calma se sto tanto male e nessuno mi aiuta !?!</p>	<p>Dolore, crampi, rumori imbarazzanti, improvvisa necessità di evacuare con assoluta urgenza, se non trovo rapidamente una toilette non riesco a trattenermi, conosco tutte le toilette nel percorso tra casa e ufficio, in ufficio mi guardano male perché vado troppo spesso alla toilette, non viaggio più, non vado più a mangiare fuori perché immediatamente dopo mangiato devo scappare in bagno, se mi trattengo mi sembra di scoppiare e non serve neanche che mi slacci la cintura, ho bisogno di emettere gas, ma ho paura di sporcarmi gli slip, non l'ho mai detto a nessuno (neanche al medico) ma ho avuto episodi di incontinenza, la mia vita è rovinata, le medicine non funzionano o mi bloccano completamente con peggioramento dei disturbi addominali. Forse dovrei seguire i consigli di quell'amica o del farmacista o dell'erborista, o dell'omeopata (preferisco i rimedi naturali alle medicine), tanto il mio dottore non si interessa di me e mi dice che è tutta colpa del fatto che sono troppo nervosa, ma come faccio a stare calma se sto tanto male e nessuno mi aiuta !?!</p>	<p>Oh no! Un'altra volta queste pazienti! Sempre con questo mal di pancia di cui non si trova alcuna causa! Ma saranno consapevoli di essere affette da una grave sindrome ansioso-depressiva con una ovvia tendenza alla somatizzazione? E poi, avevo studiato che per stipsi si intende meno di 3 evacuazioni alla settimana e per diarrea più di 3 al giorno ma mi parlano di cose completamente diverse da queste definizioni e non sanno di cosa parlano, però la colonscopia che ho richiesto era perfettamente negativa, ma sarà nervosa perché sta male di pancia o viceversa? Avrà problemi in famiglia che non mi vuole raccontare? Dicono che le fibre fanno tanto bene all'intestino, ma sono tutte uguali? Che cosa potrei prescriverle? ormai ho già prescritto tutto - non mi fido delle medicine alternative, mancano di qualsiasi supporto scientifico, però devo stare attento non vorrei che mi sfuggisse qualche strana patologia organica, meglio se le faccio fare (o ripetere) qualche altro test diagnostico, di questi tempi è un attimo essere denunciati...</p>

Tabella 1: Cosa pensano pazienti e medici dell'IBS (IBS-C = sindrome dell'intestino irritabile con alvo costipato; IBS-D = sindrome dell'intestino irritabile con alvo diarroico)

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

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

- associato alla defecazione

- associato a modificazioni della frequenza delle evacuazioni

- associato a modificazioni della forma/consistenza delle evacuazioni (classificate secondo la Scala di Bristol) (Figura 1)

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

Tabella 2: I criteri di Roma 4 per la sindrome dell'intestino irritabile (11)

dro clinico complesso di non facile gestione da parte del medico che, rassicurato dalla non-letalità della condizione morbosa, tende a disinteressarsene o trattarla con superficialità (8), spesso anche in ambiente specialistico (9) con una netta separazione tra la sua percezione e quella che il paziente ha della malattia (Tabella 1). Spesso dopo una serie di indagini negative il medico crede di rassicurare il paziente dicendo "non si preoccupi: non c'è nulla di grave, provi questa terapia". In realtà i pazienti non sono affatto rassicurati da questo atteggiamento. Come inevitabili conseguenze, il paziente: a) inizia un pellegrinaggio da un medico ad un altro e da un'indagine diagnostica all'altra (spesso inutilmente e costosamente ripetute) nella speranza di trovare la causa dei propri disturbi e quindi alla ricerca di chi possa fornire spiegazioni credibili e disegnare un percorso diagnostico-terapeutico efficace; b) nell'attesa (purtroppo ancora troppo spesso lunga) di essere gestito correttamente il paziente si sente "isolato" non solo dalla classe medica, ma anche dagli stessi parenti che, anche convinti dallo scar-

so interesse mostrato dai medici e dalla apparente normalità delle numerose indagini diagnostiche, tendono a sottovalutare la situazione attribuendola esclusivamente alla somatizzazione di un disturbo psicologico.

L'inquadramento clinico e la definizione patologica della IBS, soprattutto per scopi di ricerca, si basa sui cosiddetti "Criteri di Roma" che da tempo sono stati adottati dalle Autorità Sanitarie a livello internazionale (10) e sono giunti nel 2016 alla 4° edizione (11) (Tabella 2). Nella pratica clinica i criteri di Roma possono rappresentare una guida, ma non vengono rigorosamente applicati così che con il termine IBS si intende qualsiasi sintomo suggestivo di disturbi intestinali che si associ a modificazioni dell'alvo sia in

senso stitico (IBS-C), che diarroico (IBS-D) che misto e cioè con alternanza di stipsi e diarrea (IBS-M).

Nel corso degli anni, diversi studi epidemiologici sono stati condotti al fine di fornire dati sulla patologia, tuttavia essendo questa caratterizzata da sintomi abbastanza frequenti nella popolazione e comunque non essendo associata clinicamente a complicanze gravissime o a morte, risulta difficile definire incidenza e prevalenza di questa condizione patologica. Inoltre, i diversi disegni di studio presentano caratteristiche eterogenee che limitano ulteriormente il confronto tra gli stessi (12). Ad ogni modo, si evince dai dati della letteratura che IBS è un disordine funzionale intestinale che inte-

THE BRISTOL STOOL FORM SCALE		
<input type="checkbox"/> TIPO 1		Palline dure separate, come nocchie
<input type="checkbox"/> TIPO 2		Come una salsiccia di palline dure
<input type="checkbox"/> TIPO 3		Come una salsiccia, ma con fessure in superficie
<input type="checkbox"/> TIPO 4		Come una salsiccia o serpente, liscio e molle
<input type="checkbox"/> TIPO 5		Pezzi molli con bordi ben definiti
<input type="checkbox"/> TIPO 6		Pezzi lanuginosi con bordi non definiti con forma facilmente modificabile
<input type="checkbox"/> TIPO 7		Feci liquide

Figura 1: Forma e consistenza delle feci classificate in base alla "Scala di Bristol"

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

ressa il 5-20% della popolazione nel mondo occidentale, così come illustrato in Figura 2 (13). I diversi gradi di prevalenza dipendono non solo dalle diverse definizioni adottate nei vari studi, ma anche da differenze etniche, culturali e sociali in varie parti del mondo.

I diversi sottotipi dell'IBS (IBS-C, IBS-D, IBS-M) sono grosso modo egualmente frequenti, rappresentando ciascuno circa 1/3 dell'intera sindrome. Indipendentemente dal sotto-tipo IBS è sicuramente più frequente nel sesso femminile (M/F = 1/1.5-3) e può interessare tutte le età con picchi in età pediatrica e tra i giovani adulti (13). In Italia, la prevalenza dell'IBS si aggira tra il 5 e il 10% circa (5). Inoltre, da uno studio pubblicato nel 2014 su *Clinical Epidemiology* (12) si evince che la più alta proporzione, nel mondo, di pazienti che afferiscono al medico di cure primarie è rappresentata nel nostro Paese, con circa il 50% delle consulenze richieste, rispetto al 30% in Olanda, al 20% in Belgio ed il 10% in Svizzera, Francia e Spagna.

IBS, dunque, rappresenta un onere importante per l'assistenza sanitaria, indipendentemente dal setting considerato o dall'area geografica, e colpisce circa l'11% della popolazione a livello mondiale. La definizione accurata dei casi con IBS rimane difficile a causa dell'elevata frequenza dei sintomi nella popolazione generale, delle variazioni dei criteri diagnostici, della mancanza di specifiche caratteristiche istopatologiche e della difficoltà di definire il reale esordio della malattia (12) Tutto ciò rappresenta un limite nella conduzione di uno studio epidemiologico e sottolinea l'importanza di continuare a migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da IBS, ot-

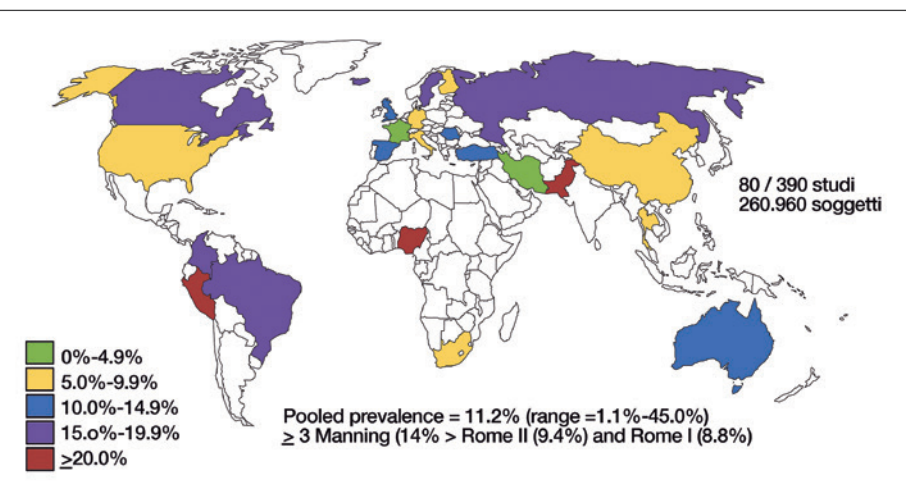


Figura 2: Prevalenza della sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

Fonte: Lovell & Ford. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:712-721.

timizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto. Infatti, non tutti i soggetti con sintomi compatibili con IBS rappresentano un reale problema clinico, data la natura non letale della malattia. Questi soggetti con sintomi rari e non severi tendono ad autogestire i disturbi, non si rivolgono ai medici e non rappresentano un problema socio-economico di rilievo. Tuttavia IBS è spesso severo e determina una grave riduzione della qualità di vita per le persone affette, oltre a determinare importanti costi sociali e sanitari.

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI ED ALTERAZIONE DEL MICROBIOTA

Negli ultimi decenni è stato dimostrato che IBS è a tutti gli effetti una patologia organica o, più precisamente, una patologia "micro-organica", dal momento che i processi patologici che sono responsabili delle alterazioni funzionali e della percezione dei sintomi sono a livello cellulare e molecolare e sfuggono quindi ai tradizionali strumenti diagnostici. Anche virus e batteri non possono essere identificati ad occhio nudo ma nessuno oserebbe negarne l'importante ruolo patogenetico. Nessuno oserebbe neppure negare l'esistenza dell'emicrania nonostante anch'essa non sia misurabile con metodiche diagnostiche tradizionali. Infine nessuno oserebbe definire psicosomatiche malattie come emicrania, infarto miocardico o retto-colite ulcerosa, nonostante esse possano essere indotte o scatenate da stimoli stressanti. Pertanto, non si

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

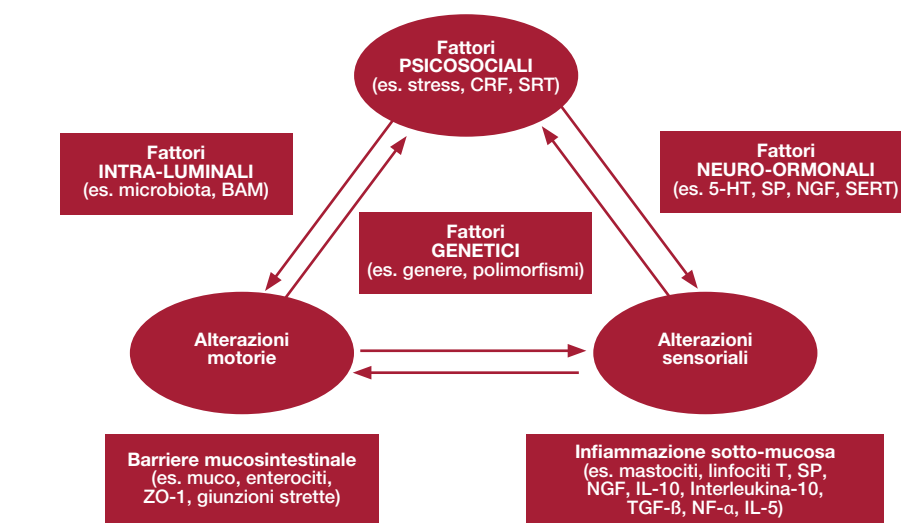
può ignorare l'ovvia natura (micro)organica dell'IBS che, come tale, dovrebbe essere maggiormente considerata sia dai medici che dalle autorità sanitarie.

L'IBS è una sindrome multifattoriale alla cui patogenesi partecipano tre meccanismi principali:

- 1) alterazioni della motilità intestinale;
- 2) riduzione della soglia percettiva degli stimoli provenienti dal canale alimentare (ipersensibilità viscerale);
- 3) disturbi della sfera psicologica.

Studi recenti hanno permesso di identificare meccanismi cellulari e molecolari, implicati nella fisiopatologia dei pazienti con IBS. Tali meccanismi riguardano i polimorfismi per geni coinvolti nel metabolismo della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) e nella sintesi delle citochine pro- ed anti-infiammatorie, oltre ad alterazioni dei neurotrasmettitori del sistema nervoso enterico, del microbiota intestinale, dei meccanismi regolatori della permeabilità epiteliale e del sistema immunitario di mucosa (15,16) (Figura 3).

Per la natura e la localizzazione dei sintomi riferiti dai pazienti (alterazioni dell'alvo, dolore lungo la cornice colica), e per le evidenze identificabili semeiologicamente dal medico (corda colica in fossa iliaca sinistra, cieco disteso in fossa iliaca destra, ipertimpanismo lungo la cornice colica) l'IBS è stato inizialmente considerato un disordine della **funzione motoria del colon**. Tuttavia, diverse alterazioni motorie sono state osservate anche a livello dell'intestino tenue, tanto da giustificare l'attuale definizione di "intestino irritabile" contrapposta a quella più restrittiva di "colon irritabile" (15). Tra le



CRF, corticotropin-releasing factor; ZO-1, zonula occludens-1; BAM, bile acid malabsorption; SP, sostanza P; NGF, nerve growth factor, 5-HT, 5-idrossitriptamina; IL-10, Interleukina-10, TGF-β, transforming growth factor-beta; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; IL-6, Interleukina-6; SERT, serotonin transporter.

Figura 3: Meccanismi centrali e periferici coinvolti nella fisiopatologia dell'IBS.

alterazioni della motilità del colon, di particolare interesse è il riscontro di contrazioni giganti in risposta all'assunzione di un pasto. A livello del tenue, sono state descritte le "clustered contractions", ovvero gruppi di contrazioni in rapida sequenza intervallate da periodi di quiescenza. Queste alterazioni mancano tuttavia di specificità dal momento che possono essere riscontrate sia in soggetti sani che in pazienti con subocclusioni intestinali (17). Contrazioni vigorose a livello dell'ileo terminale e del sigma si associano alla percezione del dolore, suggerendo che tale meccanismo possa giocare un ruolo centrale nella genesi del dolore addominale nei pazienti con IBS. Gli studi dei tempi di transito intestinale, sia mediante marcatori radiopachi che con tecnica scintigrafica, hanno permesso di identificare un'accelerazione del transito nei pazienti con IBS-D ed

un rallentamento in quelli con IBS-C (15,16). Pertanto, si ritiene che il disturbo motorio intestinale sia caratterizzato principalmente da differenze di tipo quantitativo piuttosto che qualitativo.

Per quanto riguarda, invece, l'**ipersensibilità viscerale** è caratterizzata da due componenti: a) iperalgesia, definita come un'aumentata risposta agli stimoli dolorosi provenienti dal canale alimentare; b) allodinia, definita come una risposta nocicettiva evocata da stimoli non dolorosi.

Nei pazienti con IBS, l'ipersensibilità viscerale è stata documentata a diversi livelli del tratto gastrointestinale, inclusi ileo, regione retto-sigmoidea ed anorettale. Dopo un iniziale entusiasmo indotto da studi di scarsa qualità scientifica che riportavano l'ipersensibilità viscerale nel 95% dei pazien-

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

ti con IBS, identificandola quindi come un possibile marker biologico di malattia, oggi si sa che essa è presente solo in un sottogruppo di pazienti. Studi più recenti hanno documentato che i pazienti con IBS presentano anche una ipersensibilità cutanea, in particolare quando è concomitantemente presente anche fibromialgia (18). L'ipersensibilità viscerale risulta influenzata dall'ansia e dall'anticipazione dello stimolo doloroso e si ritiene che questo meccanismo giochi un ruolo importante in un sottogruppo di pazienti, ma non sia sufficiente come unico meccanismo implicato nella genesi del dolore addominale nell'IBS.

L'IBS, inoltre, si associa ad **alterazioni del sistema serotoninergico**. La 5-HT è una monoamina contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici) (19). I recettori per la 5-HT sono strategicamente localizzati sia sulle vie nervose intrinseche (sistema nervoso enterico) sia sulle fibre nervose afferenti primarie che veicolano le informazioni sensoriali dal canale alimentare al sistema nervoso centrale (19). La 5-HT gioca un ruolo chiave nella

regolazione dell'attività motoria gastrointestinale, nella sensibilità viscerale e nella secrezione intestinale. In virtù delle sue proprietà stimolanti sulla secrezione di acqua da parte delle cellule epiteliali e dell'attività procinetica sulla motilità intestinale, è stato ipotizzato che una riduzione del suo rilascio possa contribuire alla modificazione del tipo da stitico a diarroico. A tale proposito i livelli plasmatici post-prandiali di 5-HT sono ridotti nei pazienti con IBS-C ed aumentati in quelli con IBS-D (20), mentre i livelli tissutali di 5-HT misurati su biopsie coliche sono direttamente correlati all'intensità del dolore addominale (20).

Nell'ambito della sindrome gioca un ruolo importante anche l'**attivazione immunitaria/infiemmazione intestinale**. Il sistema immunitario che si trova nella sottomucosa del canale alimentare è il principale sistema immunitario del corpo umano. L'attivazione di tale imponente sistema immunitario o infiammazione intestinale sembra svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'IBS (16, 21). Tale considerazione è comprovata da osservazioni di vario tipo, quali:

1) fino a 1/3 dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva sviluppa sintomi digestivi

persistenti;

- 2) alcuni sottogruppi di pazienti presentano un aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale;
- 3) i mediatori dell'infiammazione possono alterare sia l'attività motoria intestinale che la sensibilità viscerale;
- 4) i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in fase di remissione o con colite microscopica presentano frequentemente sintomi dell'IBS.

Un ruolo fondamentale è svolto dai mastociti e dai mediatori da essi rilasciati nelle fasi di attivazione infiammatoria (22).

Un sottogruppo consistente di pazienti con IBS presenta un maggior numero di mastociti in stretta correlazione anatomica con l'innervazione delle mucose e sottomucose coliche e ileali. Tali mastociti, una volta attivati, sono in grado di rilasciare una vasta gamma di mediatori, tra i quali istamina, serotonina, prostaglandine, proteasi, che possono determinare un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci sia dei neuroni afferenti estrinseci, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali ed ipersensibilità viscerale. Di particolare interesse è il riscontro della forte correlazione riscontrata tra il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica con severità e frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS, ad ulteriore riprova dell'importante ruolo che tali cellule svolgono nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS (Figura 4) (22).

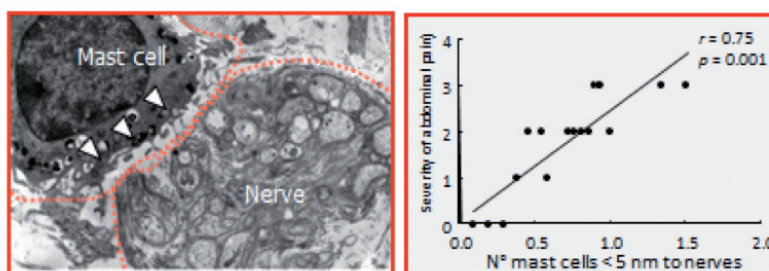


Figura 4: Correlazione positiva tra numero di mastociti attivati in vicinanza delle terminazioni nervose in biopsie coliche ottenute in corso di colonoscopia e la severità del dolore addominale riferito prima di sottoporsi alla indagine diagnostica nei pazienti con IBS

Fonte: Barbara et al. *Gastroenterology* 2004

Un'alterata permeabilità della barriera intestinale può contribuire alla fisiopatologia dell'IBS, esercitando un ruolo chiave nel

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

rapporto tra ospite ed ambiente esterno (16, 23). La barriera intestinale è, con i suoi 200 m², la più ampia superficie del corpo umano in contatto con l'esterno ed è costituita da uno strato mucoso, dalla palizzata cilindrica semplice degli enterociti uniti tra loro da complessi giunzionali intercellulari, rappresentati dalle "tight junctions", che giocano un ruolo centrale nella regolazione della permeabilità paracellulare. Le tight-junctions sono complessi proteici transmembrana che interagiscono con le proteine "zonula occludens" (ZO) le quali, a loro volta, si legano all'actina del citoscheletro. La contrazione di filamenti di actina determina l'apertura delle giunzioni con conseguente incremento della permeabilità ai fluidi, agli elettroliti e alle molecole derivanti dalla dieta o di origine batterica. In condizioni normali la barriera intestina-

le consente solo a relativamente piccole quantità di molecole antigeniche di attraversare la mucosa ed interagire con il sistema immunitario. Diversamente, un'alterata funzione di barriera permette il passaggio di una maggiore quantità di antigeni in grado di attivare un processo immunitario che, danneggiando la mucosa, altera ulteriormente la permeabilità. Studi sia in vitro che in vivo confermano che i pazienti affetti da IBS presentano un'alterata permeabilità della mucosa intestinale, verosimilmente a causa di alterazioni molecolari a carico dei complessi giunzionali, in particolare della "zonula occludens-1", probabilmente su base non solo genetica, ma anche acquisita, dal momento infezioni intestinali, farmaci, allergie alimentari ed anche stress psico-fisici possono determinare un aumento della permeabilità di mucosa intestinale.

L'incremento della permeabilità intestinale osservato in pazienti con IBS in presenza di allergie alimentari è correlato alla severità percepita del dolore addominale (Figura 5) (24).

Nella patogenesi dell'IBS giocano un ruolo importante anche i **fattori psicologici**.

Una prevalenza elevata di disturbi di natura psicologica, quali la somatizzazione, l'ansia, la depressione, l'ostilità, i disturbi ossessivo-compulsivi e paranoia, è stata descritta in pazienti con IBS che si rivolgono al medico. Per molto tempo queste condizioni sono state considerate la causa principale se non l'unica responsabile della sindrome, nonostante la prevalenza di tali disturbi della sfera psicologica sia del tutto paragonabile o talvolta inferiore a quella riscontrabile nei pazienti con patologie organiche gastrointestinali (25). Fattori micro-organici e fattori psico-sociali certamente interagiscono nel determinismo fenotipico dell'IBS come di molte altre malattie e il corretto approccio clinico deve tenere in considerazione entrambi i fattori. La sindrome non trattata adeguatamente sarà motivo di aggravamento dei disturbi psico-sociali che, a loro volta, determineranno un ulteriore deterioramento dei meccanismi somatici che ne sono responsabili, instaurando così un circolo vizioso che porta inevitabilmente all'aggravarsi più o meno rapido delle manifestazioni cliniche. Tuttavia è vero anche il contrario. Infatti, una gestione clinica corretta dei pazienti con IBS permette di spezzare il suddetto circolo vizioso, così che un'iniziale risposta favorevole si associa ad una riduzione dei disturbi psicologici e, di conseguenza, ad una minore "pressione" neuroendocrina esercitata dal sistema ner-

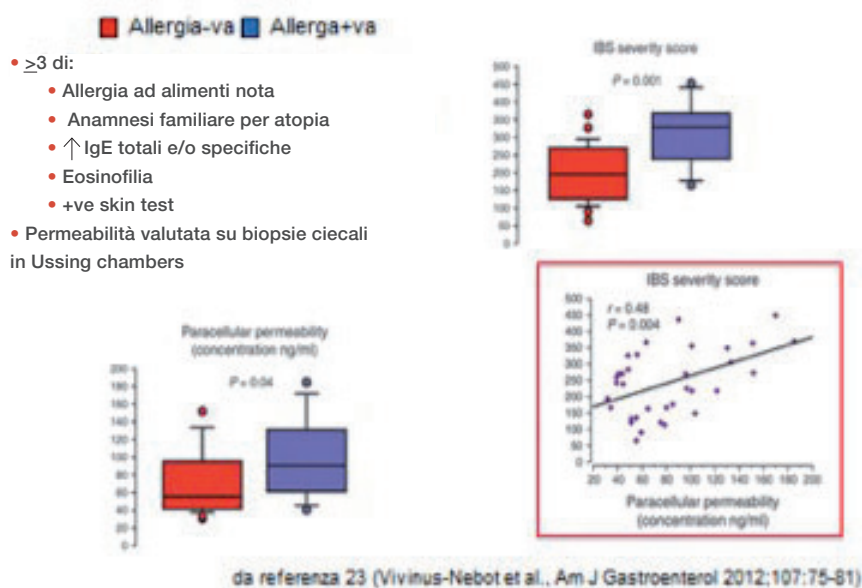


Figura 5: Aumento della permeabilità della mucosa colica e severità del sintomo dolore in pazienti con IBS e con allergie alimentari, rispetto a quelli che non presentano questo tipo di reazione avversa immuno-mediata nei confronti di alimenti. (le due alterazioni risultano statisticamente correlate tra loro).
 Fonte: Vivinus - Nebot et al. Am J Gastroenterol 2012 (24)

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

voso centrale sul canale alimentare, con innesco in questo caso di un circolo virtuoso che concorre ad un più rapido efficiente controllo dei disturbi digestivi.

ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE: IL RUOLO DEL "QUARTO ORGANO" DELL'APPARATO DIGERENTE NELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

Grazie allo sviluppo di nuove tecniche molecolari che hanno consentito la caratterizzazione della maggior parte dei batteri intestinali non coltivabili *in vitro*, le conoscenze su un possibile ruolo del microbiota intestinale (in passato noto con il termine di microflora intestinale) nella fisiopatologia dell'IBS si stanno rapidamente sviluppando (16, 25). Il microbiota è composto da 1014 batteri ed un numero di geni superiore a 100 volte quello dello stesso genoma umano con potenzialità metaboliche paragonabili a quelle del fegato. La sua densità e composizione varia nel corso dell'età e può essere modulata da numerosi fattori sia intrinseci (es. secrezione acida gastrica, motilità e secrezioni intestinali, quantità e qualità del muco intestinale, concentrazione di molecole ad attività antimicrobica), che estrinseci (es. dieta, farmaci). Studi microbiologici colturali su materiale fecale dimostrano la presenza di alterazioni della composizione batterica caratterizzate prevalentemente da riduzione di *Lattobacilli* e *Bifidobatteri* ed aumento di *Streptococchi* ed *Escherichia coli*, in sottogruppi di pazienti con IBS. Esiste inoltre un alterato rapporto tra microbiota ed epitelio intestinale in una serie di condizioni pato-

logiche tra cui anche l'IBS. In particolare, si osserva un'invasività del microbiota intestinale localizzato nello strato di muco così che i batteri si vengono a trovare in stretta vicinanza con le cellule epiteliali e molecole di origine batterica (es. lipopolisaccaride o LPS e flagellina) vengono percepite da specifici recettori (toll-like receptors, TLRs) con conseguente attivazione di una risposta immunitaria di mucosa. L'interazione tra microbiota ed epitelio intestinale è indispensabile per il mantenimento dell'omeostasi e dell'integrità della barriera epiteliale, ma in caso di squilibri tra le due componenti è causa di patologia. Alcuni pazienti con IBS, ad esempio, sono caratterizzati da un'aumentata espressione di alcuni sottotipi di TLRs, in particolare il sottotipo 4 che lega LPS, rispetto ai soggetti sani, con possibile alterazione delle funzioni di barriera intestinale, traslocazione di batteri nella mucosa, ed attivazione di un processo infiammatorio patologico. Dati ancora non confermati suggeriscono che i pazienti con microbiota normale presenterebbero una più elevata prevalenza di disturbi psicologici rispetto a quelli con alterazioni del microbiota che sarebbero invece caratterizzati da modificazioni periferiche del transito intestinale.

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE: COME FARE DIAGNOSI?

I più recenti criteri diagnostici standardizzati internazionalmente (criteri di Roma IV) sono riportati nella Tabella I [4]. In associazione con i sintomi addominali, questi pazienti riferiscono diarrea o stitichezza, oppure un'alternanza dei due eventi ed in base alle caratteristiche della forma

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

- associato alla defecazione
 - associato a modificazioni della frequenza delle evacuazioni
 - associato a modificazioni della forma/consistenza delle evacuazioni
- tali criteri devono essere rispettati negli ultimi 3 mesi ed essere iniziati da almeno 6 mesi

Tabella I: Criteri diagnostici di sindrome dell'intestino irritabile di Roma IV

delle feci secondo la scala di Bristol (Fig. 1) la IBS viene classificata in 4 principali gruppi, come illustrato in tabella II.

- IBS-STIPS PREVALENTE IBS-C: presenza di feci dure o caprine >25% delle evacuazioni, presenza di feci non formate <25% delle evacuazioni

- IBS-DIARREA PREVALENTE IBS-D: presenza di feci non formate >25% delle evacuazioni, presenza di feci dure o caprine <25% delle evacuazioni

- IBS-ALVO MISTO IBS-M: presenza di feci non formate >25% delle evacuazioni e presenza di feci dure o caprine >25% delle evacuazioni

- IBS-Non -SPECIFICATA IBS-U: criteri insufficienti per caratterizzare la IBS come stipsi prevalente, diarrea prevalente o alvo misto

Tabella II: Sottogruppi di IBS secondo le caratteristiche delle feci

Un quinto gruppo definito IBS - Alvo Alterno (SII-A) include i pazienti che alternano per periodi prolungati la IBS-C con la IBS-D. Sebbene i pazienti affetti da IBS si lamentino indifferentemente di distensione o di gonfiore addominale, le due manifestazioni sono differenti e hanno una diversa preva-

lenza nei sottogruppi di IBS. La sensazione di tensione senza reale aumento del volume addominale è più frequente nella IBS-D. La distensione addominale, ovvero con oggettivo aumento del volume addominale, è più frequente nella IBS-C. La IBS si può manifestare con la ridotta o aumentata frequenza dell'alvo e/o la difficoltà evacuativa ma è la consistenza delle feci, basata sulla scala della forma delle feci di Bristol che viene usata per identificare clinicamente il sottotipo. (Fig 1).

Il **sospetto diagnostico di IBS** viene posto in presenza, continua o ricorrente, da almeno tre mesi, dei sintomi riportati nella tabella I. L'esame obiettivo del soggetto con IBS non offre reperti discriminanti. È possibile talora riscontrare meteorismo addominale oppure la cosiddetta corda coli riferibile a un colon abnormemente contratto e dolorabile, spesso nel quadrante addominale inferiore di sinistra (fossa iliaca sinistra). Questi riscontri, sebbene frequenti, sono del tutto aspecifici, ma un attento esame fisico, comprendente l'esplorazione rettale, è utile per escludere altre malattie e rassicurare il paziente.

Un procedimento diagnostico completo che prenda in considerazione con sistematicità tutte le possibili diagnosi differenziali comporterebbe un vasto impiego di esami, biochimici su sangue, urine e feci, di imaging ed endoscopici. Questo approccio, basato su una diagnosi di esclusione, con ricorso ad esami costosi, stressanti ed invasivi con rischio di danno iatrogeno e che tende a rafforzare negativamente il comportamento da malattia da parte del paziente, non si è rivelato utile nella gestione clinica di questa

condizione ed inutilmente costoso.

In realtà l'impiego dei criteri diagnostici di Roma con un'attenta anamnesi, che escluda i fattori di rischio e di allarme, associata a pochi esami di laboratorio mirati, ha dimostrato un valore predittivo positivo del 98% (27). Partendo da questo presupposto è più indicato un protocollo diagnostico che preveda l'utilizzazione degli esami in modi e tempi differenti, secondo il sintomo principale e le caratteristiche anamnestiche del soggetto, evitandone l'uso acritico e indiscriminato (11, 28, 29). Nei soggetti di età inferiore a 50 anni, con sintomi compatibili con i criteri diagnostici di Roma per l'IBS ed invariati da lungo tempo, con anamnesi familiare negativa per tumori o malattie infiammatorie intestinali, in assenza di segni di allarme (Tabella III), l'indagine diagnostica può essere limitata a esami di emocromo,

- insorgenza o variazione dei sintomi dopo i 50 anni ?
- dimagrimento
- sangue nelle feci
- anemia
- febbre
- anemia
- tumefazioni addominali
- risveglio notturno causato dai disturbi

Tabella III : Sintomi e Segni di Allarme da considerare nei pazienti con sospetta IBS

sideremia, indici di flogosi, urine, feci e, per l'elevata prevalenza della malattia celiaca in Italia, alla valutazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (o degli anticorpi anti-endomisio).

Se questi esami risultano normali, è consigliabile gestire direttamente la condizione, dando esaurienti spiegazioni al paziente sui disturbi, rassicurando il paziente sul suo stato di salute e impostando il trattamento, equilibrando la dieta, le fibre e se non sufficiente in questa fase utilizzare la terapia farmacologica. In questo modo gli esami più invasivi vengono limitati ai pazienti che, per vari motivi, risultano a rischio motivato di malattia organica e la terapia ha un ruolo nell'iter diagnostico perché usata come verifica indiretta della diagnosi.

In quelli nei quali, per età o dati anamnestici, la presentazione clinica è dubbia, o nei quali non si ottiene una risposta terapeutica soddisfacente è utile intraprendere un algoritmo diagnostico che può differire nei diversi sottotipi di IBS. Esclusa un'alterazione strutturale (colonscopia), le cause metaboliche e ormonali che possono alterare l'attività motoria del colon, valutino le eventuali alterazioni funzionali del transito e/o della defecazione .

QUALE TRATTAMENTO PER LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE? LA GESTIONE DEI SINTOMI E LE ATTUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE

In mancanza di una causa riconosciuta non è possibile un trattamento eziologico, inoltre la natura multifattoriale e la eterogeneità dei sintomi non hanno consentito di individuare per il trattamento dell'IBS un'unica forma di terapia.

L'esperienza clinica ha consigliato pertanto di impostare la terapia mirandola al sintomo dominante tra i tre (dolore, stipsi o diar-

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

rea) che caratterizzano l'espressione clinica del singolo paziente. Nella pratica medica è anche usuale associare più terapie nell'intento di controllare due o più sintomi. Come primo atto della terapia è opportuno che il Medico dialoghi con il Paziente, parli della diagnosi di IBS, una malattia funzionale, ben riconosciuta, illustri l'andamento dei disturbi che sono cronici, benigni e solitamente intermittenti, oltre alle possibili cause, rassicurando che la malattia non provoca rischi per lo stato dell'organismo ma può causare sofferenza e ridurre la qualità di vita. Perché il paziente sia aderente al trattamento è fondamentale un buon rapporto medico-paziente che consenta al paziente di riferire le proprie sensazioni, i timori e di chiedere spiegazioni sui suoi dubbi, e al medico di dare ascolto con empatia per la sofferenza, di spiegare i meccanismi dei disturbi - agli occhi del paziente senza apparente causa-, e di rassicurare sulla benignità dei sintomi, nonostante la loro cronicità, e di fissare gli obiettivi terapeutici. Spiegazioni semplici sulla fisiopatologia e sull'andamento della sintomatologia e un'attitudine positiva e rassicurante da parte del medico sono fattori chiave nell'impostare la terapia e per la gestione del paziente nel lungo periodo.

■ Le norme dietetiche

Consigli sui tempi e modalità d'assunzione del cibo sono indicati in ogni piano terapeutico per i pazienti con IBS. Alcune norme dietetiche generali mirano a riequilibrare l'introito di fibre, limitare l'assunzione di amidi resistenti alla digestione e, nell'IBS-D, evitare sorbitolo e dolcificanti artificiali. Particolare attenzione e restrizioni per i cibi contenenti lattosio saranno date a chi ha il

deficit dell'enzima lattasi (oltre il 50% della popolazione adulta italiana).

Se le norme dietetiche di primo livello non danno sufficiente beneficio è consigliabile, in presenza di meteorismo e distensione addominale, prescrivere sotto controllo di un sanitario esperto nella gestione dietetica, una dieta a basso contenuto di FODMAP (31).

■ Terapia farmacologica della IBS

La scelta della terapia farmacologica si basa sulla gravità e sul tipo di sintomi presentati dal paziente. La terapia sarà indirizzata al sottotipo di IBS considerando il sintomo predominante, il dolore, la diarrea, la stipsi e la presenza o meno di gonfiore e distensione addominale.

Per il dolore addominale sono stati largamente usati i farmaci antispastici che comprendono gli antimuscarinici, i derivati dell'ammonio quaternario con proprietà Ca-antagonista e i farmaci anti-colinergici (31). Il loro impiego è finalizzato a ridurre il tono muscolare della parete o della risposta contrattile intestinale a stimoli intraluminali o estrinseci. Di questi, tuttavia, quelli che agiscono con meccanismo anticolinergico non sono indicati perché peggiorano la stipsi ed hanno effetti sistemici indesiderati. Più validi nel migliorare il dolore addominale, perché privi di effetti anticolinergici, si sono dimostrati gli antispastici muscolotropi (32). Studi di metanalisi hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del cimetropio bromuro, del pinaverio bromuro, della trimebutina, dell'otilonio bromuro e della mebeverina (33). Di questi farmaci, utili anche nell'assunzione al bisogno, i maggiori benefici sono stati ottenuti con l'otilonio bromuro (34). Nei pazienti con dolore cro-

nico continuo vengono anche utilmente impiegati gli anti-depressivi. Gli anti-depressivi triciclici modulano la percezione del dolore, indipendentemente dal loro effetto psicotropo (35, 36). L'effetto terapeutico è raggiunto con dosi inferiori a quelle utilizzate nel trattamento della depressione, e indipendentemente dalla presenza di depressione. Un possibile effetto avverso dei triciclici, dovuto all'azione anticolinergica, è il rallentamento del transito intestinale. Qualora avvenisse, potremo associare il, o se già in terapia, aumentare la dose di macrogol. Anche la psicoterapia è stata utilizzata con qualche successo nella terapia del dolore addominale, ma non è un trattamento di cui è facile usufruire (37).

IBS CON STIPSI

I pazienti nei quali la distensione e/o il dolore addominale insorgono e progressivamente peggiorano parallelamente ai giorni privi di evacuazione, dovrebbero essere trattati, inizialmente, svuotando il colon-retto e successivamente assicurando una regolare frequenza di complete e soddisfacenti evacuazioni al fine di evitare la stasi fecale. La normalizzazione dell'alvo può portare ad un netto miglioramento in un sottogruppo di pazienti, ma non garantisce la remissione della distensione e/o del dolore in tutti questi pazienti. Alcuni probiotici (38, 39), sono di aiuto nei casi con stipsi lieve e distensione addominale.

L'utilizzo di fibre solubili, incrementando la dose giornaliera gradualmente nel tempo, minimizza gli effetti collaterali ed è solitamente efficace nei numerosi casi con dolore e stipsi di grado lieve.

La terapia con fibre può migliorare i disturbi dell'alvo, ma non necessariamente il

benessere generale per l'elevata possibilità di aumentare la distensione addominale. L'impiego di un simbiotico può limitare quest'ultimo disturbo.

Nei casi con stipsi più ostinata la prescrizione di macrogol può migliorare la frequenza dell'alvo, ma raramente i sintomi addominali (40, 41). Non sono indicati i lassativi stimolanti e i disaccaridi per gli effetti indesiderati di dolore e distensione addominale. Per quanto attiene l'IBS-C è consuetudine per il dolore prescrivere farmaci antispastici, antidolorifici o triciclici, che hanno però effetto stiptizzante, e per la stipsi farmaci off label indicati per la stipsi cronica con il rischio, per alcuni di essi, di peggiorare il dolore addominale.

Negli ultimi anni, nuove opportunità terapeutiche hanno trovato luce nello scenario della gestione dei pazienti affetti da IBS con stipsi (o IBS-C). Tra questi citiamo, ad esempio, la linaclotide approvata nel 2012 dall'EMA (42), e che oggi rappresenta il primo e l'unico prodotto approvato nell'UE per il trattamento dell'IBS-C, con alvo costipato.

Dai dati di letteratura e dagli studi clinici condotti in questi anni (43, 44, 45, 46, 47, 48), si evince che linaclotide è in grado di alleviare il dolore addominale - che rappresenta uno dei principali sintomi dell'IBS-C - nonché di attenuare i sintomi dovuti alla costipazione.

Grazie alle sue caratteristiche farmacodinamiche linaclotide, con un duplice effetto, promuove evacuazioni spontanee e induce analgesia, permettendo così di agire terapeuticamente sulle due manifestazioni primarie della IBS-C (49), utilizzando un singolo farmaco, in questo gruppo di pazienti nei quali era spesso necessario combinare più farmaci per normalizzare l'alvo e ridur-

re i disturbi addominali. I sintomi associati a questa forma di malattia possono influire negativamente sulla vita dei pazienti e pertanto, un farmaco specifico per il trattamento dell'IBS-C rappresenta un'importante opportunità terapeutica sia per i pazienti, sia per i medici, che in questo modo possono gestire meglio questa fastidiosa malattia cronica e rispondere adeguatamente al bisogno di salute dei loro pazienti.

IBS CON DIARREA E TIPO MISTO

Nel sospetto di una forma di IBS con alvo diarroico e/o di tipo misto è indicato valutare la presenza di intolleranza al lattosio, o dall'anamnesi o mediante test del respiro dopo assunzione di lattosio.

Nei casi lievi vengono utilizzati ispessenti fecali (diosmectite 3-6 g/ die, caolino 4-8 g/ die) e probiotici (50, 51) che nell'ecosistema intestinale svolgono azione antifermentativa ed antiinfiammatoria.

La terapia con antibiotici non assorbibili è risultata efficace nel migliorare la distensione, il dolore addominale e la consistenza delle feci (52). Questi farmaci hanno inoltre una loro indicazione specifica nei casi di iperproliferazione batterica del tenue dimostrabile al test del respiro all'idrogeno dopo assunzione di glucosio o lattulosio.

E' stato dimostrato che la mesalazina (800 mg tid) può ridurre nella mucosa colica il numero di mastociti e il grado d'infiammazione ed è stata proposta per tutti quei casi nei quali è ipotizzabile che l'attivazione immunitaria e l'infiammazione mucosale svolgano un ruolo importante nel causare i sintomi (53). Pertanto, la mesalazina risulta essere particolarmente indicata in quei

pazienti con infiammazione di basso grado, evidenziata all'esame istobiologico della mucosa ileo-colo-rettale.

Nei casi non rispondenti alle predette terapie è lecito fare un tentativo *ex adjuvantibus* con colestiramina (200 mg/kg/die), nell'ipotesi di un malassorbimento primitivo di sali biliari. Come farmaco da usare al bisogno troviamo la loperamide (4-16 mg/die).

Negli ultimi anni, un nuovo farmaco si è fatto strada nella ricerca scientifica orientata al trattamento delle forme di IBS associate ad alvo diarroico: Eluxadolina. I pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile e diarrea potrebbero, infatti, trovare beneficio dall'assunzione di questo farmaco, dagli effetti oppiacei, così come dimostrato da un recente studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (6). Gli autori hanno sperimentato l'efficacia del farmaco su oltre 2.400 pazienti affetti IBS con diarrea, randomizzandoli all'assunzione dell'Eluxadolina o di un placebo. Dopo 26 settimane di trattamento, il miglioramento a livello addominale e nella consistenza delle feci è risultato maggiore con Eluxadolina che con il placebo.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

IL PESO DELLA PATOLOGIA IN TERMINI DI COSTI DIRETTI ED INDIRECTI

Come detto in precedenza non tutti i soggetti con sintomi compatibili con la diagnosi dell'IBS percepiscono la necessità di cure mediche. I pazienti, invece, con i sintomi più severi e che rappresentano circa 1/3 del totale, cercano l'aiuto del proprio medico di famiglia e tenderanno ad effettuare ripetutamente visite mediche, da 2 fino ad oltre 10 volte all'anno, dopo la prima (55). Non sorprende quindi che i pazienti si rivolgano anche agli specialisti gastroenterologi, tanto che IBS da solo rappresenta il motivo del 50% di tutte le visite specialistiche gastroenterologiche in USA (56). Oltre alle visite mediche i pazienti vengono (spesso inappropriatamente) sottoposti ad indagini diagnostiche. In Europa vengono sottoposti ad indagini diagnostiche 63-84% dei pa-



Figura 6: Motivo di afferenza al Pronto Soccorso del Policlinico S.Orsola-Malpighi

Fonte: Caporale N et al. UEGJ 2016

zienti con IBS (55) e in Italia le procedure più frequentemente impiegate sono ecografia (90%), colonscopia (50%) e studio radiologi-

co del canale alimentare (35%) (57).

Questi dati variano da paese a paese, sulla base di consuetudini professionali, disponibilità di strumenti diagnostici e rimborsabilità nei diversi sistemi sanitari. Un'altra importante voce di costi diretti è rappresentata dai ricoveri ospedalieri che, nonostante assolutamente inappropriati, sono relativamente frequenti e, a causa della spesa relativa, rappresentano 1/3 di tutti i costi diretti indotti dall'IBS (55). Ciò peraltro non deve stupire se si considera che il dolore addominale è il più frequente motivo di accesso al Pronto Soccorso (PS) di un grande ospedale universitario italiano (Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna), secondo solo ai traumasmi agli arti (58). In figura 6 viene illustrato il motivo di afferenza al PS del Policlinico S.Orsola-Malpighi in 2667 pazienti selezionati secondo uno schema di randomizzazione tra quelli visitati tra gennaio e giugno 2013.

	Popolazione tot N= 525	Italia N=112	Germania N=102	Francia N=59
Visite MMG %	73	58	78.4	76
N° medio viste MMG	4.9	6.4	nr	4.2
Visite specialistiche %	89.7	100	69.6	100
N° medio viste specialistiche	2.8	4.0	nr	2.2
PS / ricoveri %	18.1	13.4	18.6	16.9
Durata media ricoveri (giorni)	13.8	17.9	nr	5.7
Test diagnostici %	nr	74	66.7	Nr
Prescrizioni farmacologiche %	65	41	54.9	51
Prescrizioni non-farm. %	67	82	69.6	61
Costo totale medio (Euro)	4.639	1.761	4.581	4.128

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

Fonte: Stanghellini V et al. Italian Federation of Societies of Digestive Diseases (FISMAD), 2015

Anche la spesa farmaceutica riveste un ruolo significativo tra i costi sostenuti per la gestione clinica dell'IBS a livello internazionale. In Italia il 90% dei pazienti assume farmaci diversi, anche se solo il 48% su prescrizione medica. La Tabella 2 riporta i risultati di uno studio condotto in 3 paesi europei sui costi diretti relativi alla gestione dell'IBS-C (59). Interessante notare che in Italia i costi di gestione risultano significativamente minori rispetto a Germania e Francia, nonostante una maggior prescrizione di farmaci, forse in virtù di una migliore gestione dei pazienti e ad una ridotta percentuale di ricoveri.

Le proiezioni per i costi diretti annuali relativi alla gestione dell'IBS variano dai 45-200 milioni di sterline in UK ai 3-4 miliardi di Euro in Germania (55). Tali costi, per quanto estremamente elevati sottostimano fortemente il costo complessivo rappresentato da IBS per la società nel suo complesso, dal momento che colpisce prevalentemente fasce di popolazione in età produttiva con ingenti ricadute in termini di costi indiretti quali quelli indotti da assenteismo, presenteismo, effetti negativi sui familiari, ecc. Da questo punto di vista IBS, al pari dell'ipertensione arteriosa, risulta essere più costoso di altre condizioni patologiche estremamente severe quali asma e scompenso cardiaco (60).

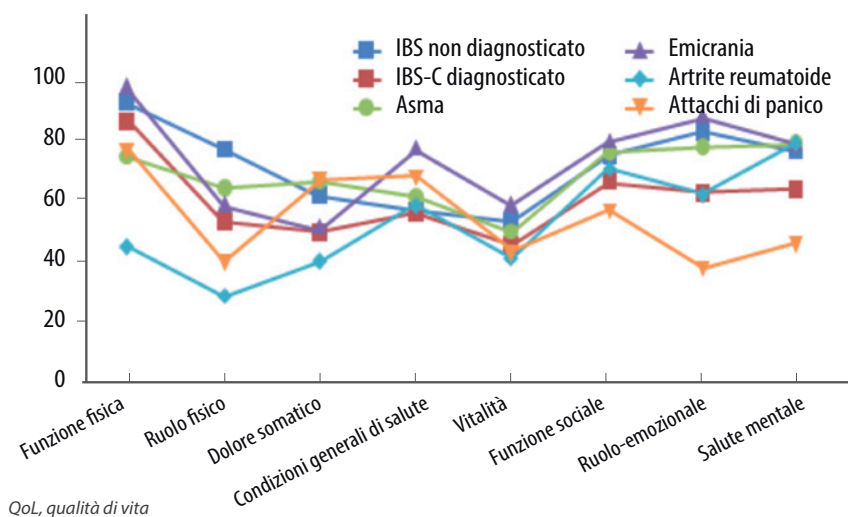


Figura 7: Confronto tra gli effetti di diverse condizioni patologiche sulla riduzione della qualità di vita (QoL) misurata mediante il questionario Short Form 36 (SF-36)
Fonte: Frank et al. Clin Ther 2002; 24:675-689

IMPATTO DELL'IBS SULLA QUALITÀ DI VITA

L'effetto dell'IBS sulla qualità di vita (QoL dall'inglese "Quality of Life") delle persone affette è, come prevedibile, proporzionale alla severità dei sintomi, in tutti e tre i sotto-tipi che caratterizzano la sindrome. Tutte le componenti che costituiscono la QoL sono compromesse nei pazienti con IBS, rispetto alla popolazione generale, compresi aspetti fisici e psicologici, in modo paragonabile se non superiore ad altre patologie con manifestazioni clinicamente recidivanti quali asma, emicrania, artrite reumatoide, attacchi di panico (Figura 7) (14).

Gli stessi familiari ed amici dei pazienti con IBS subiscono indirettamente il peso della patologia, ma stentano a capirne il grado di severità, anche a causa della limitata, a volte, attenzione che osservano da parte della classe medica, contribuendo così alla sen-

szazione di abbandono e sfiducia vissuto dai pazienti. Fino a 1/3 dei partners di pazienti con IBS ritengono, inoltre, che la sindrome interferisca anche con le relazioni di coppia, (55). Risulta chiaro, quindi, come questa patologia presenti un'ampia rilevanza sociale. Tutti i sintomi ad essa associati, infatti, contribuiscono ad un costante senso di disagio e a un diffuso stato di ansia per il paziente che ne è affetto, con ricadute significative sulle sue attività quotidiane.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

L'IMPATTO SOCIALE DELLA PATOLOGIA E IL BURDEN SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEL PAZIENTE

di *Ketty Vaccaro, Responsabile area salute e welfare, Censis*

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS, *Irritable Bowel Syndrome*) è quasi l'archetipo della malattia misconosciuta e sottovalutata, una malattia di cui ci si può anche vergognare un po' e di cui non è neppure facile parlare. Si tratta infatti di un disturbo gastrointestinale caratterizzato dalla presenza di sintomi caratteristici come dolore addominale ricorrente, gonfiore o disagio addominale a cui si associano irregolarità dell'alvo (come stipsi o diarrea), che, al di là della gravità, può risultare fortemente condizionante.

Un primo indispensabile passo per fare uscire dal cono d'ambra la IBS è il racconto del vissuto di malattia fatto dagli stessi interessati, raccolto dal Censis in una recente indagine qualitativa.

Grazie alla collaborazione di 5 Centri ospedalieri¹ che si occupano della patologia, distribuiti tra Nord, Centro e Sud del Paese, sono stati selezionati circa 8 pazienti per ciascun Centro che hanno compilato un questionario a risposte aperte opportunamente predisposto, finalizzato ad indagare la condizione delle persone affette da IBS, con particolare attenzione ad una delle due forme più diffuse, quella caratterizzata da costipazione (IBS-C).

Nonostante la variabilità dei risultati per i singoli Centri, sono state raccolte così le opinioni di 40 pazienti, uomini e donne, di

età variabile, per una metà circa di età pari o inferiore a 35 anni, per l'altra metà superiore a 35 anni.

Le difficoltà cominciano fin dalla fase di riconoscimento della malattia, sottovalutata il più delle volte dagli stessi pazienti, anche per questo il percorso attraverso il quale si giunge prima alla diagnosi e poi all'accesso alle cure presso il Centro specialistico ospedaliero può essere molto lungo. Circa la metà dei pazienti intervistati soffre di IBS-C da oltre dieci anni, con un esordio spesso in giovane età, ma la consapevolezza di essere affetti dalla patologia si acquisisce nel tempo, quando, di fronte al perdurare dei sintomi, si ritiene necessario il ricorso al medico. L'arco di tempo in cui ci si rende conto che non si tratta di sporadici disturbi non collegati tra loro appare molto variabile. La grande parte di intervistati indica di essersi rivolta al medico dopo almeno uno o due anni dalla comparsa dei primi sintomi, pochi segnalano tempi più brevi. Talvolta il paziente riconosce l'urgenza di una risposta medica in prossimità di una accentuazione dei sintomi o di circostanze allarmanti, come la comparsa di sangue nelle feci, che in diversi casi i pazienti specificano essere il motivo per cui si sono decisi ad andare dal medico e/o sono stati invitati a fare una colonoscopia.

La prassi più diffusa vede i pazienti rivolgersi in un primo momento al medico di medicina generale, mentre una parte minoritaria degli intervistati indica di essersi rivolta direttamente ad un gastroenterologo, che può anche non coincidere con l'attuale specialista di riferimento.

Come ricordato si tratta di pazienti che at-

tualmente si trovano in cura presso centri ospedalieri pubblici specializzati in gastroenterologia, tuttavia, la difficoltà dei pazienti a ricondurre i sintomi ad una patologia specifica crea una sorta di vuoto di intervento nel periodo, a volte molto lungo, in cui il paziente gestisce i sintomi ed i disagi ad essi collegati autonomamente, senza sapere di essere affetto da una malattia.

Ma una volta ottenuta la diagnosi, la tendenza del paziente con IBS-C a convivere con i sintomi e a gestirli in maniera sostanzialmente autonoma risulta inalterata. La gestione si traduce in una sorta di adattamento, con modalità articolate, alla realtà dettata dalla patologia.

A fronte di sintomi ritenuti facilmente gestibili e sopportabili, la tendenza è attendere che si esaurisca la loro manifestazione, e solo quando si acquiscono o diventano poco tollerabili si interviene, e anche in questo caso con approcci molto variabili.

Di fatto, al trattamento della sindrome della IBS-C non in tutti i casi risulterebbe associata una terapia farmacologica, e l'intervento più ricorrente è quello sulla alimentazione, che può prevedere anche una dieta specifica per contrastare i sintomi. L'attenzione alla alimentazione prescinde spesso dalla manifestazione dei sintomi ed è assimilabile ad un regime alimentare corretto che diventa usuale. Molto rilevante è poi il ricorso a prodotti naturali o a cibi specifici che possono avere effetti sui sintomi, ed è trasversale la tendenza a combinare più rimedi, associando ai prodotti naturali sia farmaci da banco che quelli prescritti dal medico curante. Nella gerarchia dei rimedi indicati dai pazienti il mezzo più efficace per con-

¹ Lo studio è stato realizzato grazie alla preziosa collaborazione dei seguenti Centri clinici: UOSD d Diagnosi Fisiopatologica e Terapia delle Malattie Motorie Digestive del Policlinico Federico II di Napoli; U.O.C. Gastroenterologia 2, Dipartimento delle Unità Multispecialistiche e dei Trapianti della Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Ospedale "Bolognini" - S. Seriate (BG); Gastroenterologia B, Ospedale Borgo Roma, Verona; Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

trastare la malattia è considerato il controllo dell'alimentazione, ma è molto frequente il richiamo alla necessità tenere sotto controllo lo stato emotivo e dell'evitare lo stress, e, anche se raramente si cita anche il ricorso alla psicoterapia, la componente psicologica ed emotiva è percepita come un aspetto rilevante in grado di esercitare un impatto, più o meno decisivo, nel determinare la condizione di salute legata alla patologia.

Nei fatti la patologia, anche perché la manifestazione dei sintomi non sempre è prevedibile, finisce per condizionare in modo significativo la vita quotidiana di chi ne è affetto, anche se con modalità ed intensità differenti. Nel racconto della propria esperienza i pazienti fanno intravedere il condizionamento delle scelte e della programmazione della giornata che la malattia può comportare, anche se, grazie alla capacità acquisita nel tempo di gestire i sintomi, è presente in molti casi una sorta di normalizzazione della propria condizione patologica: chi è affetto da IBS-C impara e si abitua a convivere con una condizione caratterizzata dalla presenza costante, anche se spesso silente, della malattia.

In questo ordine delle cose, in cui il paziente si costruisce un proprio equilibrio che finisce per percepire come la normalità, sono meno segnalati l'impatto sulla vita affettiva e soprattutto sull'attività professionale e gli impegni di studio, mentre più ampia è l'indicazione di limitazioni nella vita sociale, nelle attività di svago, nel viaggiare, nella rinuncia a cenare fuori casa, proprio per via dei condizionamenti legati all'alimentazione.

Le opinioni circa l'influenza della patologia sulla condizione psicologica dividono il gruppo degli intervistati e la metà che segnala questa influenza, fa riferimento ad un

impatto sulla propria condizione psico-fisica, messa a dura prova dalla malattia: i fastidi legati alla sensazione di gonfiore e ai dolori addominali impattano anche sull'umore e impediscono a chi ne è affetto di sentirsi in equilibrio con il proprio corpo nel rapporto con se stesso e con gli altri, mentre l'impossibilità di controllare la patologia per l'imprevedibilità dei sintomi aumenta lo stato di ansia.

Un ulteriore sintomo dell'impatto psicologico della malattia è la difficoltà a parlare ad altri della propria condizione segnalata da quasi la metà degli intervistati, in cui prevalgono i più giovani. Tale difficoltà è certamente dovuta alla complessità della patologia, all'imbarazzo nel raccontare aspetti che attengono alla sfera intima del paziente, all'idea che non è facile far comprendere la propria condizione. Infatti, la metà circa degli intervistati è convinto che si tratti di una malattia spesso sottovalutata, di cui sono poco noti gli aspetti che la caratterizzano.

Peraltro, gli stessi pazienti ammettono che, al momento in cui la patologia ha fatto irruzione nella loro vita, le informazioni in loro possesso relative ad essa risultavano assenti o scarse, ed è stata la necessità della convivenza con la patologia ad aver incrementato sia la ricerca autonoma di informazioni che le richieste al medico. In ogni caso il bisogno di informazione non sembra essere completamente esaudito, dal momento che quasi tutti gli intervistati si giudicano interessati a saperne di più della patologia di cui sono affetti.

La IBS-C è dunque una patologia che non sempre comporta una diagnosi immediata ed è spesso sottovalutata anche da chi ne

è affetto. Si potrebbe sostenere che esiste oggi un *problema di emersione della sindrome*, spesso affrontata in modo episodico, senza una reale consapevolezza della dimensione patologica, senza l'intervento non solo dello specialista ma anche dello stesso medico di famiglia, con una ricerca del rimedio di tipo sintomatico e attraverso il ricorso ad un'automedicazione piuttosto articolata che spesso procede "per tentativi ed errori".

Tuttavia, si tratta di una patologia che spesso interferisce significativamente con il normale svolgimento delle attività quotidiane ed è una causa di assenteismo dal lavoro. Anche dalle indicazioni relative agli aspetti psicologici più generali emerge un condizionamento diffuso, che si rivela anche nell'imbarazzo a parlarne o nelle incertezze nel rapporto con gli altri, e da cui traspare un vissuto di malattia segnato da incertezze e difficoltà, spesso sottotraccia, ma non per questo meno limitanti.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

■ CONCLUSIONI

La Sindrome dell'Intestino Irritabile rappresenta una condizione molto comune e debilitante che interessa circa il 5-20% della popolazione mondiale (12). In Italia riguarda circa il 10% delle persone, in particolare le donne, e colpisce sia la popolazione adulta sia quella pediatrica.

E' una condizione patologica caratterizzata da gonfiore o dolore addominale associati all'alterazione della funzione intestinale come diarrea, stitichezza o una fastidiosa alternanza delle due condizioni. Tutti sintomi che contribuiscono a un costante senso di disagio e a un diffuso stato di ansia, con ricadute significative sulle attività quotidiane delle persone che ne sono affette. Tra le cause della sindrome lo stress e i fattori psicologici giocano un ruolo importante, ma oggi sappiamo anche che non sono gli unici fattori scatenanti della patologia. Negli ultimi anni, infatti, la ricerca scientifica ha contribuito, in maniera sempre più approfondita, a comprendere e definire i meccanismi fisiopatologici alla base dei sintomi, descrivendo, ad esempio, il ruolo importante svolto dal microbiota intestinale nell'insorgenza della malattia (61).

Una delle principali criticità legate a questa sindrome è legata, oggi, al processo diagnostico. Attualmente, il percorso del paziente verso la diagnosi di IBS segue i Criteri di Roma basati sulla sintomatologia presentata dal paziente negli ultimi 3 mesi. Tuttavia, questo percorso può risultare molto lungo e ritardare la diagnosi e la presa in carico del paziente. Pertanto, risulta necessario definire degli standard diagnostici specifici per questa patologia, anche perché nella pratica

clinica si continuano ad effettuare una serie di indagini diagnostiche – molte delle quali inutili - che conducono tardivamente alla diagnosi di IBS e comunque solo attraverso l'esclusione di altre patologie del tratto gastrointestinale.

La Sindrome dell'Intestino Irritabile ha inoltre un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti (ansia, senso di inadeguatezza) e comporta elevati costi sociali nonché sanitari. Ad esempio, un considerevole "peso" socio-sanitario è legato alla forma di IBS-C (con stipsi). Da una recente pubblicazione focalizzata sull'impatto a livello mondiale della Sindrome dell'Intestino Irritabile (62) si evincono dati relativi l'impatto socio-economico della forma di IBS con stipsi anche nei Paesi Europei. Dal focus sull'Italia emerge che: in media i costi sanitari del paziente con IBS-C sono 937 euro, in gran parte dovuti al costo delle ospedalizzazioni, simili a quelli riguardanti altre patologie come ipertensione, diabete e osteoartriti; il costo annuo a carico del paziente è di 485 euro, il 34% di tutti i costi diretti, una spesa significativa che il paziente deve sostenere per le terapie a causa del mancato rimborso da parte del SSN; infine, costi indiretti per 339 euro annui, simili a quelli della broncopneumopatia cronica ostruttiva. E' evidente, dunque, come la forma di IBS associato a stipsi abbia un impatto notevole legato ai costi: sia ai costi diretti, imputabili a diagnosi ritardate, ospedalizzazioni e inapproprietezza o mancanza di aderenza terapeutica, sia ai costi indiretti secondari come le condizioni di assenteismo dal posto di lavoro, la scarsa produttività lavorativa dei pazienti e così via. Da quanto descritto si evince che, ad oggi, la gestione del paziente con IBS presenta ancora delle importanti criticità che dovreb-

bero essere considerate e condivise da tutti i professionisti sanitari coinvolti.

Un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con IBS è quello del medico di medicina generale che è il primo ad entrare in contatto con pazienti con IBS.

Particolare attenzione, dovrebbe essere posta poi a forme più severe di malattia come quella con stipsi, sottotipo che può risultare ampiamente sotto-diagnosticato a causa della somiglianza con la stipsi cronica e che, spesso, è caratterizzato dall'automedicazione da parte del paziente che ricorre autonomamente all'uso di pre/probiotici, lassativi e preparati a base di fibre.

Il trattamento dell'IBS deve tener conto delle diverse caratteristiche della patologia che può comportare diarrea o stipsi e che richiedono un approccio terapeutico diverso.

Negli ultimi anni sono stati raggiunti importanti traguardi terapeutici per questa patologia, con la disponibilità a livello mondiale e anche in Italia, di farmaci innovativi che curano l'intera sintomatologia, come ad esempio la linaclotide che associa un effetto analgesico sul dolore addominale con un miglioramento anche della stipsi.

È importante, dunque, che oggi il Servizio Sanitario Nazionale dedichi adeguata attenzione anche a problematiche sanitarie come la Sindrome dell'Intestino Irritabile - condizione patologica sottostimata e spesso trascurata - che possono apparire come minori ma che invece producono gravi ripercussioni sia dal punto di vista personale che da quello sociale. Un Sistema Sanitario come il nostro, fondato sui principi di Universalità, Uguaglianza ed Equità, non può non assicurare anche ai pazienti con IBS l'accesso a percorsi appropriati di diagnosi e cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future. *J Manag Care Pharm.* 2004 Jul-Aug;10(4):299-309
2. Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm.* 2013 Nov Dec;19(9):755-64
3. Brian E. Lacy, William D. Chey and Anthony J. Lembo, New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015 Apr; 11(4 Suppl 2): 1-19
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human_med_001597.jsp&mid=W00b01ac058001d124. European Medicines Agency.
5. Lauren Peyton, and Joy Greene. Irritable Bowel Syndrome: Current and Emerging Treatment Options. P&T. August 2014, Vol. 39 No. 8
6. Anthony J. Lembo, Brian E. Lacy, Marc J. Zuckerman, Ron Schey, Leonard S. Dove, David A. Andrae, J. Michael Davenport, Gail McIntyre, Rocio Lopez, Lisa Turner, and Paul S. Covington. Eluxadolone for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-53
7. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8796-806
8. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-9
9. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31
10. Thompson WG. The road to Rome. *Gut* 1999; 45(Suppl II):1180
11. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
12. Caroline Canavan, Joe West, Timothy Card. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;6 71-80
13. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
14. Frank L, Kleinman L, Rentz A, et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparisons with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002;24:675-89.
15. 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
16. Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut.* 2009;58:1571-5
17. Cogliandro RF, Antonucci A, De Giorgio R, et al. Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1084-91.
18. Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000;84:297-307
19. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414
20. Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8
21. Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:352-8.
22. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. *Gastroenterology.* 2004;126:693-702
23. Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, et al. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl:S52-5.
24. Vivinus-Nébot M1, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:75-81.
25. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 [Epub ahead of print].
26. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
27. Hammer J, Eslick GP, Howell SC et al. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *GUT* 2004;53:666-672
28. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798
29. American Task Force in Irritable Bowel Syndrome. An evidence based systematic review on the management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (supplement 1)
30. McKenzie Y.A., Bowyer R.K., Leach H., et al (2016). British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 29, 549-575 doi:10.1111/jhn.12385.
31. Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011;5:253-66.
32. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome- a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.
33. Poynard, T, Regimbeau C, Benhamou Y, et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

34. Clavé, P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:432-42.
35. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-7.
36. Cadau G, Pallotta N, Badiali E, Corazziari E. L'impiego degli antidepressivi triciclici a basso dosaggio nel trattamento dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale superiore e inferiore. *NeUroGastroenterologia* 1998;4:16-20.
37. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psychiatry* 1993;163:315-21.
38. Agrawal, A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104-14.
39. Sakao T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei shirota* reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:423-30.
40. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6
41. R Chapman, V Stanghellini, M Geraint, et al.
42. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human_med_001597.jsp&mid=W00b01ac058001d124. European Medicines Agency
43. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, Grudell A, Burton D, McKinzie S, Foxx-Orenstein A, Kurtz CB, Sharma V, Johnston JM, Currie MG, Zinsmeister AR. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 761-768
44. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877-1886.e2
45. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724
46. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712
47. Macdougall JE, Johnston JM, Lavins BJ, Nelson LM, Williams VS, Carson RT, Shiff SJ, Shi K, Kurtz CB, Baird MJ, Currie MG, Lembo AJ. An evaluation of the FDA responder endpoint for IBS-C clinical trials: analysis of data from linaclotide Phase 3 clinical trials. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 481-486
48. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1084-1092.e3
49. Leyer P, Stanghellini V.
50. Brenner DM, Moeller NJ, Chey WY, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033-49.
51. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009;9:15.
52. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
53. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controller proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:245-52.
54. Wong RK1, Drossman DA, Weinland SR, et al. Partner burden in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:151-5.
55. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1023-34.
56. Gunn MC, Cavin AA, Mansfield J. Management of irritable bowel syndrome. *Postgrad Med J* 2003;79:154-8.
57. Gabbani T, Violanti C, Deiana S, et al. Potential for cost savings associated with a novel IBS blood panel for diagnosing diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): Italian perspective. *Value Health* 2015;18:349-50.
58. Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, et al. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:297-304.
59. Stanghellini V, Lecchi A, Mackinnon J, et al. Diagnosis and management of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in Italy. Italian Federation of Societies of Digestive Diseases (FISMAD), Bologna, 25-28 March 2015, Poster 08.0.
60. Cash B, Sullivan S, Barghout V. Total costs of IBS: employer and managed care perspective. *Am J Manag Care* 2005;11:7-16
61. Eleonor Distrutti, Lorenzo Monaldi, Patrizia Ricci, and Stefano Fiorucci. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21; 22(7): 2219- 2241
62. Maura Corsetti, Jean-Marc Sabaté, Nick Freemantle, Jan Tack. IBS Global impact report.

PUBLIC HEALTH & HEALTH POLICY

**OPINIONI
E INTERVISTE**

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

INTERVISTA A MONICA BOIRIVANT

Dirigente di ricerca - Centro Nazionale Ricerca e Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci - Istituto Superiore di Sanità

1. Quale può essere il vantaggio di monitorare i pazienti con IBS grave?

- Questo tipo di pazienti ricorre spesso, su consiglio del medico curante o spontaneamente, a centri specializzati. Sono pazienti nei quali la sintomatologia è, o è percepita, come particolarmente importante e tale da influenzare lo stato dell'umore, la vita lavorativa e di relazione. Il monitoraggio di questi pazienti permette di individuare il percorso diagnostico, le diverse caratteristiche sintomatologiche, il tipo di terapia adottata e la risposta alla terapia contribuendo alla definizione di strategie terapeutiche ottimali per sottogruppi di pazienti. Inoltre permette di quantificare l'impatto della sindrome sulla qualità di vita e, attraverso l'analisi dei dati raccolti, di individuare strategie di gestione atte a migliorarla.

2. Quali devono essere le chiavi per la loro identificazione e quindi per il successivo trattamento mirato?

- Nel processo d'individuazione dei criteri per la loro identificazione, riveste un ruolo di fondamentale importanza il consenso dei gastroenterologi esperti nel campo, sulle informazioni che devono necessariamente essere raccolte come base delle successive analisi.

3. Quale può essere l'obiettivo finale del percorso in termini di raccolta dati?

- L'obiettivo finale è quello di avere una descrizione a livello nazionale dell'impatto in termini di domanda assistenziale, ricorso a prestazioni mediche e strumentali e terapie farmacologiche di questa categoria di pazienti e, contemporaneamente, l'individuazione di adeguate strategie di gestione.

4. Quale valore viene ad assumere per il sistema sanitario un monitoraggio attento dei pazienti con il supporto dell'ISS- Istituto Superiore di Sanità?

- Il valore di quest'approccio è rappresentato dal potere di trasmettere al Ministero della Salute, tramite il suo organo tecnico, dati numerici sui quali individuare interventi capaci di ottimizzare la gestione dei pazienti.

INTERVISTA A SABRINA NARDI rappresentante Cittadinanzattiva

Liste d'attesa lunghe, difficoltà di orientamento e carenza di percorsi diagnostico-terapeutici chiari. Il punto di vista di Cittadinanzattiva, movimento di partecipazione civica che opera in Italia e in Europa dal 1978, è quello dell'utenza che si confronta quotidianamente con il Servizio sanitario nazionale. Un'utenza che anche in ambito della gastroenterologia sperimenta difficoltà e ostacoli. Per questo l'associazione ha partecipato al convegno "La Sindrome dell'Intestino Irritabile: malattia sociale tra complessità terapeutiche, innovazione e sostenibilità", tenutosi lo scorso 29 maggio a Roma. Sabrina Nardi, direttore del Coordinamento nazionale delle associazioni dei malati cronici all'interno dell'associazione, spiega che il contributo di Cittadinanzattiva rispetto al tema Ibs ha a che fare con l'attività stessa della realtà, da sempre interessata a intervenire per superare le carenze o le criticità segnalate dai cittadini nella esperienza di cura e accesso ai servizi sanitari.

Quali sono le principali difficoltà incontrate da chi si rivolge a voi?

- «Dal nostro annuale rapporto PiT Salute, giunto alla diciannovesima edizione, emerge il problema delle liste d'attesa, sollevato in una segnalazione su tre. I cittadini si rivolgono a noi per denunciare il problema, avere orientamento, conoscere i propri diritti e vederli rispettati, anche per fare pressione indirettamente sui decisori e sulle istituzioni».

Che peso ha la gastroenterologia nel corpus di segnalazioni ricevute?

- «Importante: le visite gastroenterologiche sono al settimo posto tra le segnalazioni per eccessivi tempi di attesa. In media, a livello nazionale, i tempi di attesa segnalati sono di quattro mesi per ottenere un appuntamento. Tra gli esami diagnostici più difficili da prenotare, per i quali abbiamo ricevuto richieste di intervento, troviamo invece al secondo posto la gastroscopia e all'ottavo la colonscopia. Nel corso degli ultimi anni le segnalazioni per tempi di attesa lunghi per interventi chirurgici e visite specialistiche sono aumentati, mentre si sono ridotte quelle per gli esami».

Da cosa possono dipendere questi dati, almeno in gastroenterologia?

- «Sicuramente da una maggiore consapevolezza dell'importanza di fare segnalazioni a un'associazione come la nostra, dalle difficoltà economiche con cui i cittadini si confrontano, dal momento che esiste una quota sempre più ampia di cittadini che rinuncia a curarsi, ma certamente anche da una maggiore attenzione alla salute».

Cosa si propone dunque l'associazione, oltre a fungere da collettore di queste lamentele?

- «Supportiamo il cittadino, aiutandolo a conoscere i propri diritti e a esercitarli. È con questo spirito che, ad esempio, nell'ambito delle malattie infiammatorie croniche intestinali abbiamo realizzato insieme all'associazione Amici onlus e alla comunità scientifica e professionale un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per le persone colpite. Grazie al nostro impegno è divenuto un'intesa Stato-Regioni. Questa strada è tracciata anche dal Piano nazionale della cronicità: standardizzare e rendere più semplice e coerente l'iter diagnostico-terapeutico e di presa in carico, sulla base della medicina basata sulle evidenze».

Pensa sia possibile replicare un'attività come questa con i pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile?

- «Ci sono delle priorità definite dal Piano nazionale delle cronicità per alcuni gruppi di patologie e le Ibs non sono al momento tra queste. Resta fermo il fatto che ogni persona che ha un problema di salute ha diritto di trovare una risposta appropriata. Avere cioè una diagnosi precoce».

LA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

INTERVISTA AD ANTONIO GASBARRINI

Professore Ordinario di Gastroenterologia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Che cos'è IBSCOM e perché è nato?

- Il comitato IBSCOM (o comitato per l'IBS) è un comitato multistakeholder fatto da politici, rappresentanti delle istituzioni e ricercatori esperti del mondo della sindrome dell'intestino irritabile che ha deciso di far emergere per le istituzioni, per il pubblico, per la classe politica, per i media, l'importanza della Sindrome dell'Intestino Irritabile come malattia che può avere un impatto sociale.

Cos'è la sindrome dell'intestino irritabile e perché è tanto difficile diagnosticarla?

- La sindrome dell'intestino irritabile è un insieme di sintomi, secondo l'ultima classificazione di Roma 4, accomunati da dolore addominale e dalla contemporanea comparsa di un disturbo dell'evacuazione. Nel passato per l'IBS, nella classificazione di ROMA 3, si parlava di 'discomfort addominale'; con la nuova classificazione invece scompare questo termine e viene introdotta la parola 'dolore' addominale.

Queste persone hanno una sintomatologia caratterizzata da dolori addominali ricorrenti accompagnati da disturbi dell'evacuazione. Questi sono sintomi che possono essere comuni a molte malattie. Nel passato, sotto il grande ombrello dell'intestino irritabile veniva compresa anche la celiachia atipica, la contaminazione batterica intestinale, delle diverticolosi dell'intestino tenue non diagnosticate, l'intolleranza al lattosio. Il termine IBS comprende una miscellanea di patologie, che piano piano con l'evoluzione della diagnostica si sta sempre più assottigliando perché ogni volta che si fa una diagnosi precisa si 'esce' dall'etichetta 'intestino irritabile' e si entra nelle diverse patologie.

Quali sono i sintomi di questa condizione?

- In primo luogo i dolori addominali, accompagnati a disturbi dell'alvo (diarrea, stitichezza, diarrea alternata a stitichezza) che sono ricorrenti nel tempo. L'IBS è per definizione una malattia cronica, ma può partire anche all'improvviso, dopo un forte stress. Il trigger è quasi sempre un evento stressante, non necessariamente psicologico; può essere anche l'uso di un antibiotico, una gastroenterite infettiva, un'intossicazione da alcol, un lutto familiare, una bocciatura a scuola. Un evento traumatico insomma che attiva il leaky gut, l'iperpermeabilità, che poi spesso in alcuni si auto-mantiene nel tempo.

Vanno naturalmente escluse altre malattie (malattia diverticolare, morbo di Crohn, morbo di Whipple, diverticolo di Meckel, sindrome del legamento arcuato, un'enterite autoimmune, un'arteriosclerosi della mesenterica); non si può mai banalizzare l'IBS perché dietro possono esserci malattie importanti.

Con il contributo non condizionato di

