

Attualità terapeutiche nel trattamento della IBS-C

Cesare Cremon, Lara Bellacosa, Vincenzo Stanghellini e Giovanni Barbara

INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

La sindrome dell'intestino irritabile (dall'anglosassone "irritable bowel syndrome" o IBS) è un disordine funzionale intestinale caratterizzato da dolore o fastidio addominale associato ad alterazioni dell'alvo (1). Interessa il 10-20% della popolazione generale nel mondo occidentale, con una prevalenza maggiore nelle femmine rispetto ai maschi, e si associa ad una riduzione significativa della qualità di vita al pari di quanto avviene in altre patologie croniche come l'asma e l'emicrania (2). I criteri sintomatologici utilizzati per la definizione e la diagnosi di IBS sono stati formalizzati da un gruppo di esperti, al fine di formulare una diagnosi positiva, contrapposta a quella di esclusione. Una prima proposta in questo senso è stata effettuata degli anni '70 del gruppo di Manning e collaboratori, poi ulteriormente sviluppata, a partire dagli anni '90, con i criteri di Roma, giunti ad oggi alla terza edizione (i cosiddetti criteri di Roma III, editi nel 2006). Tale sistema classificativo, che fornisce i criteri diagnostici per i disturbi funzionali gastrointestinali, compresa l'IBS, conferisce maggiore rilevanza alle alterazioni della consistenza e della forma delle feci, rispetto al numero di evacuazioni utilizzato in passato, rispecchiando maggiormente il disagio del paziente ed i tempi di transito intestinale. In base a tali parametri si riconoscono quattro varianti della sindrome: IBS ad alvo stitico (IBS-C), IBS ad alvo diarroico (IBS-D), una forma caratterizzata da una alternanza di alvo stitico e diarroico (IBS-M), ed una forma non ulteriormente specificata (IBS-U). La variante stitica (IBS-C) interessa circa un terzo dei pazienti con IBS e gli studi suggeriscono un suo maggiore impatto sulla qualità di vita rispetto agli altri sottotipi (3).

TERAPIA

Stratificazione dei pazienti in base al tipo e severità dei sintomi ed approccio non farmacologico

La stratificazione dei pazienti secondo la severità dei sintomi e relativi esempi di strategia terapeutica nell'IBS-C sono riportati nella **Tabella 1**. I pazienti con sintomi lievi più frequentemente non consultano il medico e ricorrono all'automedicazione. I pazienti che si rivolgono al medico

Tabella 1 Stratificazione dei pazienti secondo la severità dei sintomi e relativi esempi di strategia terapeutica nell'IBS con stipsi (IBS-C)

SINTOMI	TERAPIA
LIEVI	<ul style="list-style-type: none"> • Rassicurazione • Modificazione delle abitudini • Aumentato apporto di fibre (20g/die)
MODERATI	<p>Farmaci di 1° livello</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antispastici (es. cimetropio di bromuro, otilonio bromuro, trimebutina, mebeverina, olio di menta) • Agenti formanti massa e lassativi (es. glucomannani, psyllium, polientilenglicole o macrogol) • Probiotici (varie formulazioni monoceppo o pluriceppo) • Bisacodile
SEVERI	<p>Farmaci di 2° livello</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivi serotoninergici (es. fluoxetina, sertralina, paroxetina) • Secretagoghi (lubiprostone*, linaclotide) • Serotoninergici (tegaserod*, prucalopride**) • Anti-infiammatori (es. mesalazina***)

* Non disponibile sul mercato europeo

** Approvata per il trattamento della stipsi cronica

*** Uso sperimentale

di famiglia presentano, generalmente, sintomi lievi-moderati che non influenzano in maniera significativa le comuni attività della vita. In questi pazienti l'approccio clinico può essere unicamente rivolto alla rassicurazione, alla dieta ed alla modificazione delle abitudini di vita, o a farmaci di prima linea ad utilizzo occasionale. I pazienti che si rivolgono allo specialista gastroenterologo o che ricorrono ai centri di riferimento di "terzo livello" presentano più frequentemente dolore addominale di grado severo e disturbi psicologici.

Ogni scelta terapeutica dovrebbe essere accompagnata da un buon rapporto medico-paziente al fine di ottimizzare l'efficacia del trattamento.

È di frequente riscontro una esacerbazione dei sintomi dopo l'assunzione di certi alimenti, pertanto la richiesta di consigli dietetici è quanto mai diffusa. È preferibile sconsigliare l'assunzione di elevate quantità di fibre insolubili (come ad esempio la crusca) in quanto possono esacerbare la sintomatologia dolorosa addominale. Alcuni pazienti con IBS traggono giovamento da una dieta povera di lattosio, di fruttosio, o di glutine, tuttavia è bene ricordare che non esistono raccomandazioni universali o linee guida ufficiali. Diete di esclusione complesse dovrebbero essere evitate poiché di non provata efficacia e talvolta controproducenti.

- L'approccio terapeutico può essere non farmacologico e/o farmacologico e si basa sulla stratificazione dei pazienti in base al tipo ed alla severità dei sintomi.
- Un buon rapporto medico-paziente consente di ottimizzare l'efficacia del trattamento.

■ APPROCCIO FARMACOLOGICO

È bene ricordare che la fisiopatologia dell'IBS è multifattoriale e complessa, non esistendo ad oggi un marcatore biologico per identificare questa sindrome (4). La complessità della patogenesi dell'IBS, tuttora non completamente chiarita, ha reso difficile lo sviluppo di farmaci specifici, pertanto le terapie risultano spesso insoddisfacenti per la scarsa efficacia e/o gli effetti collaterali. Inoltre, i presidi terapeutici finora disponibili sono sostanzialmente mirati al controllo dei singoli sintomi che coesistono nello stesso paziente e, di conseguenza, il trattamento dell'IBS richiede nella maggior parte dei casi l'associazione di più farmaci (5,6).

Agenti formanti massa, fibre e lassativi

Nei pazienti con IBS-C, le fibre accelerano il transito intestinale ed aumentano il peso fecale. Benché alcuni pazienti possano regolarizzare o migliorare l'alvo con l'aggiunta di fibre, rimane ancora controversa la loro efficacia nel trattamento del dolore addominale. Talora le fibre possono peggiorare l'outcome clinico in alcuni pazienti, provocando un aumento del gonfiore e della distensione addominali (7). Nella pratica clinica, 20-30 g di fibre al giorno possono essere aggiunte alla dieta o, in alternativa, possono essere utilizzate sostanze sostitutive (derivati dello psyllium, mucillagini o glucomannani). I lassativi osmotici, in particolare il polietilenglicole o macrogol, vengono impiegati di frequente nei pazienti con stipsi, ma l'uso in pazienti con IBS-C, seppur efficace nel

trattamento della stipsi, non si è dimostrato efficace nel controllo del dolore addominale (8). Non è raccomandabile l'impiego di lattosio (peggioramento del gonfiore e della distensione addominale), né di lassativi stimolanti o di contatto (possono esacerbare il dolore addominale e sono sconsigliati nel lungo periodo poiché inducono tolleranza con progressivi incrementi di dosaggio).

Antispastici ed antidepressivi

Per il controllo del dolore addominale i farmaci di più comune utilizzo sono gli antispastici, che riducono le contrazioni della muscolatura liscia intestinale in risposta a stimoli quali lo stress o il pasto. Tuttavia, gli studi clinici dimostrano una scarsa efficacia nel miglioramento della sintomatologia globale dell'IBS e, in modo particolare, nel controllo dei disturbi dell'alvo (9). Anche gli antidepressivi, nell'IBS-C in particolare gli inibitori del reuptake della serotonina, possono essere impiegati per il loro effetto positivo sul dolore addominale dovuto ad un meccanismo analgesico sulle vie del dolore viscerale che si manifesta a dosaggi inferiori a quelli utilizzati per il trattamento della depressione. Il loro utilizzo, però, è limitato dai numerosi effetti indesiderati, tra i quali i disturbi della sfera sessuale, le vertigini, la cefalea, ed il gonfiore addominale (10).

Secretagoghi

Negli ultimi anni le maggiori conoscenze dei meccanismi di secrezione intestinale hanno portato allo sviluppo di farmaci secretagoghi, quali il lubiprostone e la linaclotide.

Il lubiprostone, disponibile negli Stati Uniti e in pochi paesi europei, è un attivatore selettivo dei canali del cloro di tipo 2 localizzati sulla superficie luminale degli enterociti e, aumentando la secrezione di fluidi nel lume, stimola indirettamente la motilità intestinale. Due studi condotti in pazienti affetti da IBS-C ne hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare la stipsi ed alleviare il dolore addominale alla dose di 8 µg due volte al giorno (11). Il farmaco risulta ben tollerato: il principale effetto collaterale è rappresentato dalla nausea che tuttavia viene ridotta dalla contemporanea assunzione di cibo.

Nel 2012 è stata approvata in Europa e negli Stati Uniti per il trattamento dell'IBS-C la linaclotide, le cui caratteristiche farmacologiche e cliniche sono oggetto di una recente review (12). Diversamente dalle opzioni terapeutiche impiegate finora, linaclotide possiede un duplice effetto: accelera il transito intestinale, stimolando la secrezione di fluidi nel lume, e migliora il dolore addominale, agendo sulle fibre nocicettive intestinali. È un peptide di sintesi di 14 aminoacidi agonista della guanilato ciclasi-C, un recettore espresso principalmente sulla superficie apicale degli enterociti che svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi dei fluidi a livello intestinale. L'attivazione di tale recettore determina un aumento della concentrazione intracellulare di

- In larga parte, i presidi terapeutici disponibili sono sostanzialmente mirati al controllo dei singoli sintomi.
- Nel 2012, la linaclotide è stata approvata in Europa e negli Stati Uniti per il trattamento dell'IBS-C. Tale trattamento si è dimostrato efficace nel trattamento dei sintomi globali dell'IBS-C.

GMP ciclico con attivazione del regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR). Tale attivazione si traduce, da un lato, nella secrezione luminale di ioni cloro e bicarbonato e, mediante l'inibizione dell'assorbimento di sodio, nella fuoriuscita di acqua, dall'altro, diffondendo nello spazio extracellulare attraverso la membrana baso-laterale degli enterociti, nella stimolazione delle terminazioni nervose coliche con potente effetto inibitorio sui nocicettori.

L'efficacia di linaclotide è stata dimostrata in due studi multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su un totale di 1604 pazienti affetti da IBS-C, prevalentemente di sesso femminile (circa il 90%), randomizzati a placebo o linaclotide alla dose di 290 µg/die (13-15). I due endpoints primari richiesti dall'autorità regolatoria europea erano rappresentati da un miglioramento di almeno il 30% rispetto al basale del dolore o fastidio addominale ed un grado di sollievo della sintomatologia globale giudicato dal paziente "considerevole" o "completo" rispetto al basale per almeno 6 delle 12 settimane di trattamento (15). I risultati hanno inequivocabilmente dimostrato l'efficacia di linaclotide. In particolare, il miglioramento clinico si è osservato già dopo la prima settimana e si è mantenuto per tutto il periodo di trattamento con assenza di un effetto rebound alla sospensione del farmaco. Linaclotide ha anche determinato un miglioramento dei sintomi globali dell'IBS-C, quali il gonfiore addominale, lo sforzo evacuativo, la frequenza delle evacuazioni e la consistenza delle feci, oltre che della qualità di vita.

I due studi registrativi (13,14) hanno anche dimostrato che linaclotide è generalmente ben tollerata, con un'incidenza di effetti indesiderati, quali dolore addominale, flatulenza, cefalea e gastroenteriti virali, sovrapponibile a quella del placebo, fatta eccezione per la diarrea, riscontrata in circa il 19% dei pazienti trattati con il farmaco attivo, con un tasso di interruzione del trattamento di circa il 5%. Solitamente la diarrea, conseguenza dell'effetto secretagogico di linaclotide, compare entro la prima o seconda settimana di trattamento, ha intensità lieve-moderata ed è di breve durata, tuttavia è importante che i pazienti siano consapevoli della sua possibile comparsa e vengano informati, soprattutto i più anziani e fragili, della necessità di avvisare il medico in caso di diarrea prolungata al fine di evitare alterazioni idroelettrolitiche.

Enterocinetici

Di recente hanno suscitato particolare interesse nuovi agenti enterocinetici, quali ad es., la prucalopride che, sebbene studiati prevalentemente per il trattamento della stipsi cronica, potrebbero risultare utili anche nell'IBS-C, dato che nella pratica clinica le due patologie non risultano così chiaramente distinte. L'efficacia di prucalopride, agonista altamente selettivo dei recettori 4 della serotonina e attualmente indicata nella terapia della stipsi cronica idiopatica in donne che non hanno ottenuto un adeguato beneficio con i lassativi tradizionali, è stata dimostrata in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane, condotti su quasi 2000 pazienti. Nel complesso, prucalopride alla dose di 2 mg/die ha determinato un miglioramento delle funzioni intestinali e/o della qualità di vita in circa il 70% dei pazienti (16). I principali effetti collaterali del trattamento con prucalopride (in genere modesti e transitori) sono rappresentati dalla cefalea, la nausea, il dolore addominale e la diarrea.

Anti-infiammatori

Il razionale per l'utilizzo degli anti-infiammatori si basa sulla evidenza di un'attivazione immunitaria a livello della mucosa intestinale in un sottogruppo di pazienti con IBS (17). Al momento in via sperimentale, è stato proposto l'utilizzo della mesalazina. In particolare, un recente trial clinico randomizzato e controllato ha mostrato efficacia del trattamento con una risposta sostenuta nel tempo almeno in un sottogruppo di pazienti con IBS (18).

CONCLUSIONI

Nonostante la fisiopatologia dell'IBS non sia stata ancora completamente chiarita, negli ultimi anni sono stati identificati nuovi meccanismi che hanno consentito di aprire nuovi orizzonti terapeutici per questa comune affezione gastrointestinale. In particolare, recenti e nuovi approcci terapeutici si sono dimostrati efficaci nel trattamento di questo disturbo. È auspicabile che le nuove acquisizioni scientifiche possano orientare la ricerca verso la produzione e lo sviluppo di nuovi e più innovativi farmaci per la terapia di questa sindrome tanto frequente nella popolazione generale.

CORRISPONDENZA

CESARE CREMON
U.O. Medicina Interna
Policlinico S.Orsola - Malpighi
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna
Tel. + 39 051 2144132
Fax + 39 051 345864
E-mail: cesare.cremon@aosp.bo.it

Take home message

- La sindrome dell'intestino irritabile è un disordine funzionale intestinale ad alta prevalenza. La variante stitica (IBS-C) interessa circa un terzo dei pazienti
- La fisiopatologia è complessa e multifattoriale, non completamente chiarita e per tale motivo, le terapie risultano spesso inefficaci ed insoddisfacenti per i pazienti
- Il trattamento si basa su approcci non farmacologici (rassicurazione, dieta, ecc.) e farmacologici. Fra le terapie attualmente disponibili, linaclotide si è dimostrata efficace nel trattamento di tutti i sintomi dell'IBS-C

Bibliografia essenziale

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
2. Frank L, Kleinman L, Rentz A et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002;24:675-89.
3. Fortea J, Prior M. Irritable bowel syndrome with constipation: a European-focused systematic literature review of disease burden. *J Med Econ* 2013;16:329-41.
4. Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut* 2009;58:1571-5.
5. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1146-8.
6. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1149-72.
7. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA et al. Systematic review: the role of different types of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
8. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-15.
9. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313
10. Andresen V, Camilleri M. Challenges in drug development for functional gastrointestinal disorders. Part II: visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:354-60.
11. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
12. Layer P, Stanghellini V. Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:371-84.
13. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al. 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;107:1714-24.
14. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. 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;107:1702-12.
15. Quigley EM, Tack J, Chey WD et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
16. Stanghellini V, Vandeplasse L, Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase iii trials. *Gut* 2011;60(Suppl.1):A159-A160.
17. Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:352-8.
18. Barbara G, Cremon C, Annese V et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2014;e-pub;doi: 10.1136/gutjnl-2014-308188.