

Nuove linee terapeutiche per la gestione della stipsi cronica

■ La stipsi cronica è un disturbo comune che può compromettere la qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti. I complessi e spesso molteplici meccanismi fisiopatologici coinvolti rendono l'approccio terapeutico non sempre soddisfacente. In questa rassegna ci siamo posti l'obiettivo di fornire alcuni concetti chiave riguardo le nuove linee terapeutiche nell'approccio al paziente con stipsi cronica.

■ Chronic constipation (CC) is a common disorder associated with impaired quality of life. The therapeutic approaches for CC are often unsatisfactory due to the complex pathophysiological mechanisms underlying this disorder. This review is aimed at providing the key concepts regarding new therapeutic frontiers to manage CC.

■ Parole chiave: stipsi cronica, lassativi

■ Key words: *chronic constipation, laxatives*

Marco Marcello Marcellini
Marco Dolci
Cesare Cremon
Lara Bellacosa
Roberto Corinaldesi
Vincenzo Stanghellini
Giovanni Barbara

Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche
Policlinico S.Orsola-Malpighi
Università di Bologna

Definizione

La stipsi è disturbo estremamente comune nella popolazione generale che talvolta è occasionale ma più spesso presenta un andamento cronico. Sebbene una riduzione della frequenza evacuativa (< 3 evacuazioni / die), sia comunemente ritenuto il criterio essenziale per la diagnosi di stipsi, più spesso i pazienti riferiscono altri sintomi quali l'eccessivo sforzo evacuativo, feci di consistenza aumentata o manovre manuali per facilitare l'evacuazione. La stipsi si può associare, nelle forme più severe a rilevante compromissione della qualità di vita. La diagnosi di stipsi cronica viene formulata quando vengono soddisfatti i criteri di Roma III riportati in **tabella 1** (1):

tabella 1: criteri di Roma III, riferimento per la diagnosi della stipsi cronica (1)

Presenza di ≥ 2 dei seguenti sintomi, per almeno 3 mesi, con inizio almeno 6 mesi prima della diagnosi:

- Sforzo in almeno il 25% delle evacuazioni
- Feci aride o dure in almeno il 25% delle evacuazioni
- Sensazione di evacuazione incompleta in almeno il 25% delle evacuazioni
- Sensazione di ostruzione o blocco ano-rettale in almeno il 25% delle evacuazioni
- Manovre manuali in almeno il 25% delle evacuazioni
- < 3 evacuazioni/settimana

Feci liquide raramente presenti in assenza dell'uso di lassativi

Insufficienti criteri per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile

Epidemiologia e classificazione

A seconda dei criteri utilizzati per la diagnosi, è stato stimato che la stipsi interessa tra il 2% e il 27% della popolazione generale.

Tuttavia, tali dati sottostimano la reale prevalenza della stipsi in quanto circa il 65% dei pazienti affetti sfugge alle stime epidemiologiche non utilizzando il sistema sanitario e ricorrendo all'auto-prescrizione

attraverso l'utilizzo di farmaci da banco o terapie complementari.

La stipsi interessa prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto di 3:1 rispetto al sesso maschile ed è frequente negli anziani (2).

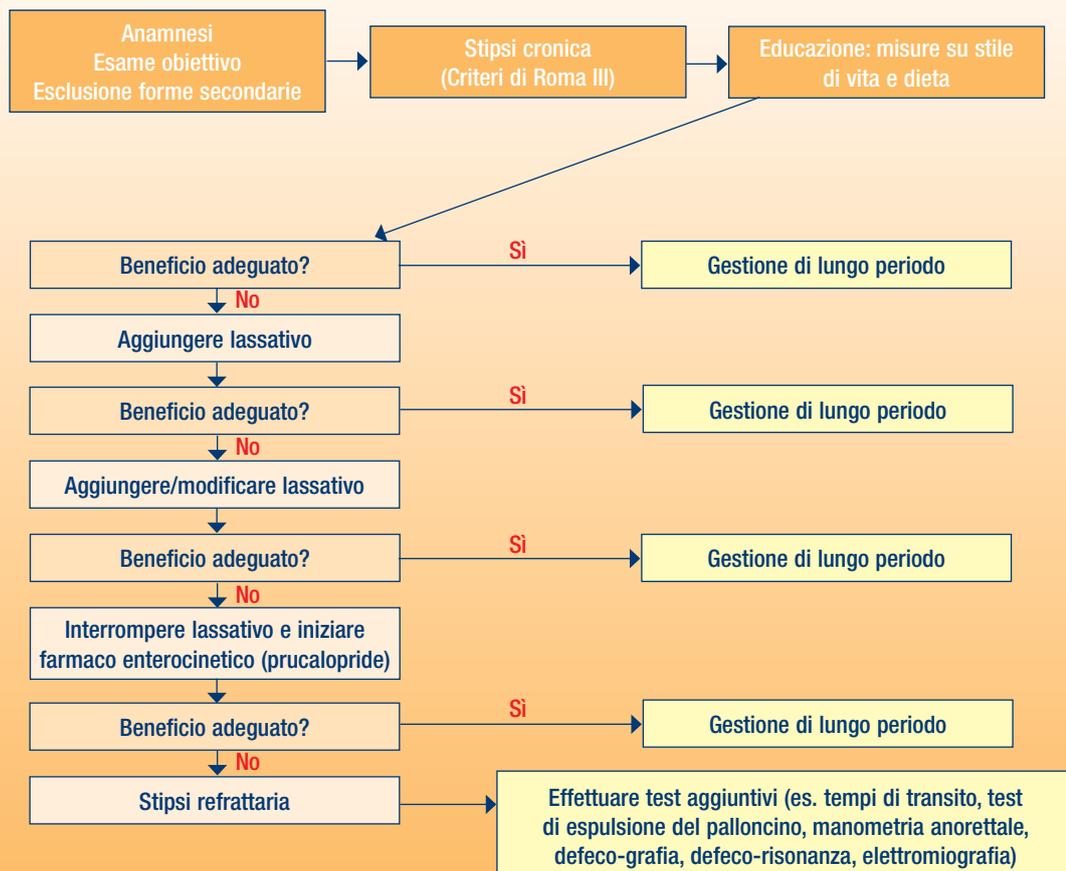
Tale patologia viene generalmente classificata in una forma primaria o idiopatica ed un una forma secondaria ad altre condizioni (tabella 2) (3).

La **stipsi primaria** viene suddivisa in **tre sottotipi**

tabella 2: cause principali di stipsi secondaria

CAUSE	ESEMPI
Organiche	Cancro del colon-retto, post-infiammatorie, ischemiche, post-chirurgiche
Endocrine, metaboliche	Diabete, ipotiroidismo, ipercalcemia, porfiria, insufficienza renale cronica, pan-ipopituitarismo, gravidanza
Neurologiche	Danno spinale, malattia di Parkinson, paraplegie, sclerosi multipla, neuropatia autonoma, malattia di Hirschprung, pseudo-ostruzione cronica intestinale
Miogeniche	Distrofia miotonica, dermatomiosite, sclerodermia, amiloidosi, pseudo-ostruzione cronica intestinale
Anorettali	Ragade anale, stenosi anale, morbo di Crohn, emorroidi, proctiti
Farmacologiche	Opioidi, anti-ipertensivi, antidepressivi triciclici, ferro, anti-epilettici, antiparkinsoniani (anticolinergici e dopaminergici)
Dietetiche / stile di vita	Scarso introito di fibre, disidratazione, immobilità, sindrome da allettamento

figura 1: algoritmo diagnostico-terapeutico della stipsi refrattaria e disordini funzionali della defecazione (8)



in base alle caratteristiche del transito intestinale:

- stipsi con normale transito
- da rallentato transito
- da disturbi della defecazione (4).

Diagnosi

Una proposta di algoritmo diagnostico per la stipsi cronica è riportato nella **figura 1**. L'anamnesi ed un esame obiettivo accurato sono di primaria importanza nel definire la stipsi e nell'identificarne le cause secondarie, da farmaci e la presenza di eventuali sintomi di allarme. Nella maggior parte dei casi non sono necessarie valutazioni laboratoristiche o strumentali omnicomprensive. Tuttavia, approfondimenti diagnostici si rendono necessari nel sospetto di una forma secondaria di stipsi o in presenza di segni e sintomi d'allarme quali, il rapido calo ponderale non giustificato da una dieta, la presenza di sangue nelle feci (sia macroscopico che occulto), una anemia, la febbre, un aumento della VES, o una malattia infiammatoria intestinale. L'esecuzione della colonscopia è raccomandata in presenza di segni o sintomi di allarme. Comunque deve essere considerata anche nel contesto dello screening del cancro colo rettale dopo i 50 anni di età e anticipata a 40 anni in caso di familiarità. In seguito ad opportuna esclusione di forme secondarie o da farmaci in base al quadro anamnestico, clinico e/o laboratoristico è possibile formulare la diagnosi di stipsi cronica funzionale, in accordo con i criteri di Roma III (**tabella 1**). Nei casi di stipsi refrattaria possono rendersi necessari esami aggiuntivi quali, lo studio dei tempi di transito intestinali con markers radio-opachi, la manometria ano-rettale, il test di espulsione rettale del palloncino, la defeco-grafia o la defeco-risonanza e l'elettromiografia del pavimento pelvico (5).

Trattamento

L'approccio terapeutico al paziente con stipsi cronica deve essere sempre preceduto dalla stratificazione dei pazienti in base alla severità dei sintomi e alla compromissione della qualità di vita.

Approccio dietetico-comportamentale

L'attività fisica regolare, un apporto adeguato di liquidi o di fibre vegetali, sebbene comunemente raccomandato, si basa su una scarsa evidenza clinica controllata (6). Una metanalisi degli studi sul supplemento dietetico di fibre ha documentato co-

me il miglioramento sintomatologico globale si ottenga con l'utilizzo delle fibre solubili (ad esempio psyllium o ispaghula) ma non con quelle insolubili (ad esempio crusca) (7). Lo scarso beneficio delle fibre insolubili è da imputare alla comparsa di effetti collaterali quali il gonfiore, la distensione ed il dolore addominale. Il biofeedback è un approccio riabilitativo che in alcuni trial clinici randomizzati si è dimostrato efficace nella stipsi cronica da rallentato transito o associata a dissinergia pelvica.

Lassativi stimolanti

I lassativi stimolanti o di contatto (inclusi i preparati di erboristeria a base di antrachinonici) rappresentano la classe farmacologica maggiormente utilizzata dai pazienti con stipsi cronica. Essi determinano un incremento della secrezione intestinale e della motilità colica in virtù delle loro proprietà irritanti stimolando indirettamente le terminazioni nervose e quindi la motilità propulsiva. A questa categoria di lassativi appartengono la senna, la cascara, il rabarbaro, l'aloè, il bisacodile, la glicerina, il sodio picosolfato. Sebbene efficaci nel breve termine, sono da sconsigliare nel trattamento cronico poiché inducono tolleranza e pertanto frequenti incrementi di dosaggio. In aggiunta, è esperienza comune che tali lassativi, possano indurre il peggioramento dei sintomi di accompagnamento quali il gonfiore e il dolore addominale. La melanosis coli (colorazione scura della mucosa del colon) è una conseguenza reversibile dell'uso prolungato degli antrachinonici. Tale riscontro è di verosimile scarsa rilevanza patologica (8).

Lassativi osmotici

A questa categoria appartengono i lassativi che determinano un aumento del transito intestinale attraverso un incremento della secrezione o una riduzione dell'assorbimento di acqua ed elettroliti, senza evidenza di effetti collaterali nel lungo termine (8). Una recente metanalisi ha evidenziato una soddisfacente risposta terapeutica ai lassativi osmotici nella stipsi cronica idiopatica nel 62% dei casi contro il 31% ottenuto con il placebo (9).

Tra i farmaci di maggior utilizzo in questa categoria, sono compresi il polietilenglicole (PEG) ed il disaccaride non assorbibile lattulosio. Il PEG è risultato superiore al placebo nel trattamento della stipsi cronica idiopatica nel lungo termine. Il numero di casi da trattare per ottenere un successo terapeutico (*number needed to treat*) con il PEG è risultato eccellente (pari a 3) (10). Una recente metanalisi ha dimostrato la superiorità del PEG rispetto al lattulosio nella terapia della stipsi cronica idiopatica (11).

In particolare, il PEG è preferibile al lattulosio a causa della fermentazione del lattulosio da parte della flora batterica intestinale con produzione di gas e acqua a livello del colon.

Farmaci pro-secretori intestinali

A questa categoria appartengono farmaci che determinano un incremento del flusso di cloro dal lato apicale degli enterociti, con conseguente passaggio di sodio e acqua nel lume intestinale. Il lubiprostone è un acido grasso biciclico che deriva dalla prostaglandina E1 ed agisce attivando i canali del cloro apicali CIC-2 degli enterociti. Il farmaco è anche attivo sui recettori EP delle prostaglandine e sui recettori trans-membrana della fibrosi cistica (CFTR) la cui attivazione determina un'ulteriore secrezione di fluidi intestinali. In due studi di fase 3, il lubiprostone al dosaggio di 24 µg due volte al giorno è risultato superiore al placebo nel determinare un incremento delle evacuazioni spontanee. Il principale effetto collaterale è rappresentato dalla nausea (32% vs 3% con il placebo) che tuttavia si riduce se il farmaco viene somministrato con il cibo. Il lubiprostone è stato approvato dalla FDA negli Stati Uniti nel 2006 per il trattamento della stipsi cronica (24 µg b.i.d) e nel 2008 per la sindrome dell'intestino irritabile ad alvo stitico (8 µg b.i.d). Il farmaco, sebbene presente sul mercato svizzero, non si prevede che venga commercializzato in Europa (12). La linaclotide è un oligopeptide agonista della guanilato ciclasi C, un recettore espresso principalmente sulla superficie apicale degli enterociti, cui si legano anche due peptidi endogeni, la guanilina e la uroguanilina, e la enterotossina batterica termostabile prodotta da vari agenti patogeni intestinali. L'attivazione della guanilato ciclasi C porta all'accumulo intracellulare di GMPc e quindi alla fosforilazione del CFTR con conseguente flusso di ioni cloro, bicarbonato e acqua nel lume intestinale. Tali processi si traducono in un'accelerazione del transito intestinale ed un aumento del numero delle evacuazioni. In due ampi trial controllati (>1200 pazienti), la linaclotide determina un incremento superiore a tre evacuazioni complete spontanee in una percentuale di pazienti maggiore rispetto al placebo. L'effetto si apprezza entro la prima settimana di trattamento e si mantiene per le successive 12 settimane di terapia. Il principale effetto indesiderato del trattamento risulta essere la diarrea (18% vs 1% con il placebo). La plecanatide rispetto alla linaclotide presenta una maggiore omologia con la uroguanilina, e, sebbene esistano ancora pochi studi controllati, si ritiene abbia una efficacia clinica paragonabile a quella della linaclotide con minori effetti collaterali (diarrea).

Da rilevare che gli agonisti della guanilato ciclasi C hanno anche un effetto analgesico che si esplica attraverso un'azione sulle fibre nervose sensoriali intestinali. In virtù di tale effetto, la linaclotide è stata recentemente valutata nell'ambito della sindrome dell'intestino irritabile ad alvo stitico. Attualmente la linaclotide è approvata dall'FDA per il trattamento della stipsi cronica (290 µg o.i.d.) e dell'intestino irritabile (145 µg o.i.d.) (13).

Enterocinetici

La motilità gastrointestinale, così come la sensibilità viscerale e la secrezione intestinale, sono regolate da numerosi mediatori. Tra questi la serotonina (5-HT), rilasciata dalle cellule enterocromaffini, gioca un ruolo fondamentale nell'avviare i riflessi peristaltici mediante il legame a recettori specifici espressi dai neuroni del sistema nervoso enterico. I primi agonisti dei recettori 5-HT₄, la cisapride ed il tegaserod, possedevano una scarsa selettività recettoriale e potevano determinare effetti indesiderati, pertanto sono stati ritirati dal commercio. In particolare la cisapride, a causa della sua interazione con i canali del potassio hERG, era causa di eventi cardiaci dose-dipendenti, incluso l'allungamento del QT, in pazienti con fattori predisponenti. Anche il tegaserod era correlato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. La più recente prucalopride, immessa in commercio in Italia nel 2012, è un agonista altamente selettivo dei recettori 5-HT₄ e per questo risulta essere un farmaco particolarmente sicuro, privo di cardiotoxicità. Tre trials clinici controllati condotti su quasi 2000 pazienti, prevalentemente donne, affetti da stipsi cronica, hanno dimostrato un miglioramento significativo delle funzioni intestinali e dei sintomi in circa il 70% dei pazienti che assumevano la dose raccomandata di 2 mg una volta al giorno (14-17). L'effetto di prucalopride si esplica dopo 2-3 ore dall'assunzione orale e si mantiene nel trattamento cronico per almeno 18 mesi, come dimostrato da uno studio in aperto (18). I principali eventi avversi del farmaco sono la cefalea, la nausea, la diarrea ed il dolore addominale, che tuttavia si riducono significativamente dopo il primo giorno di trattamento.

Inibitori del riassorbimento degli acidi biliari

Gli acidi biliari hanno una azione stimolante la secrezione e la motilità colica. Essi vengono in gran parte riassorbiti a livello ileale mediante trasportatori specifici, e solo una minima quota raggiunge il colon. Recenti studi di fase II hanno dimostrato che l'A3309, mediante l'inibizione del trasportato-

re ileale degli acidi biliari, alle dosi di 10 e 15 mg, accelera il transito colico e riduce la consistenza fecale nei pazienti con stipsi cronica. Tali effetti si apprezzano entro la prima settimana di trattamento e si mantengono per le successive 8 settimane di terapia. Il farmaco, poiché minimamente assorbito nella circolazione sistemica, risulta ben tollerato, tuttavia, al dosaggio di 15 mg sono stati riportati effetti indesiderati quali il dolore addominale (27%) e la diarrea (12%). L'A3309 riduce anche i livelli sierici di colesterolo LDL, pertanto potrebbe risultare particolarmente utile nei pazienti affetti da stipsi ed ipercolesterolemia o sindrome metabolica (19).

Conclusioni

Nel trattamento della stipsi si raccomanda un iniziale approccio dietetico-comportamentale (modificazioni dello stile di vita ed abitudini alimentari), in particolare nei casi più lievi. In caso di fallimento delle strategie non farmacologiche è indicato l'utilizzo di lassativi, in particolare di agenti osmotici. Nei pazienti che non traggono beneficio da tali terapie, è possibile ricorrere ad un farmaco procinetico quale la prucalopride. Un ulteriore valido aiuto potrà derivare da altre classi di farmaci, come la linaclotide ed altri segretagoghi intestinali, attualmente non ancora in commercio in Italia.

Corrispondenza

Giovanni Barbara
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
dell'Università di Bologna
DAI-Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna
Padiglione, 5 - Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna
Tel. + 39 051 6364103 1
Fax + 39 051 345864
e-mail: giovanni.barbara@unibo.it

Bibliografia

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
- Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion *J Managcare Pharm* 2008;14:1-15.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013 144:218-38.
- Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. **Diagnosis and treatment of chronic constipation - a European perspective** *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:697-710.
- Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:232-242.
- Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:895-901.
- Tack J, Muller-Lissner S. **Treatment of chronic constipation : current pharmacologic approaches and future directions.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502-8.
- Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-18.
- Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastropalo G, Lucà MG, Galeazzi R, Peruzzi E. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD007570.
- Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. **Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation.** *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
- Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Johnston JM. **Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation.** *Gastroenterology* 2010;138:886-95.
- Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *Engl J Med* 2008;358:2344-54.
- Quigley EM et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation- a 12- week, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
- Tack J et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;98:357-65.
- Dubois D et al. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life (PAC-QOL) questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010 Feb;22(2):e54-63.
- Camilleri M et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation- follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1113-23.
- Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. **Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation.** *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154-64.