

71° Congresso Nazionale Fimmg - Metis

UN MEDICO PER LA PERSONA, LA FAMIGLIA, LA SOCIETÀ

PERCORSI SIMPeSV PER UN AMBULATORIO
DEGLI STILI DI VITA

NELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI
PATOLOGIE GASTROENTERICHE IATROGENE

lunedì

Amedeo Schipani



5 - 10 ottobre 2015

SIMPeSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

ENTEROPATIE DA FANS

- I FANS, utilizzati sia per brevi periodi che a lungo termine (ASA a basse dosi), provocano lesioni intestinali
- La prevalenza è alta, superiore al 50% dei casi (*)
- Si possono avere: sanguinamento occulto, più raramente emorragie; anemia sideropenica; pliche arrossate, petecchie, erosioni, ulcerazioni, perforazioni, stenosi (stenosi a diaframma), dolori addominali ricorrenti

(*) *Scand J Gastroenterol. 2008; 43(4): 490-6*

COLONPATIE DA FANS

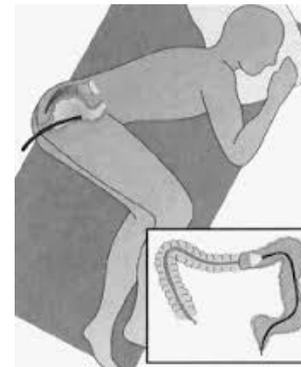
- Lesioni a livello del colon meno frequenti rispetto a quelle del tenue
- Rare le ulcerazioni e le stenosi
- In pazienti con diverticoli del colon si possono avere attacchi severi di diverticolite
- In pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino si possono avere riaccensioni più frequenti

DIAGNOSI

- Videocapsula intestinale



- Enteroscopia a doppio pallone (possibilità di intervento)



- Colonscopia

- Esami di laboratorio:

➤ Calprotectina fecale, Emocromo, VES, PCR

TERAPIA

- I PPI non prevengono le lesioni intestinali da FANS (in alcuni lavori con animali di laboratorio è stato dimostrato un aumento di tali lesioni)
- Le lesioni della mucosa intestinale non sono provocate dall'acidità (al contrario delle lesioni a livello gastrico)
- Fattori causali possono essere un'azione diretta dei FANS, gli acidi biliari, il microbiota intestinale, una riduzione delle prostaglandine, una ridotta produzione di muco ecc.

TERAPIA

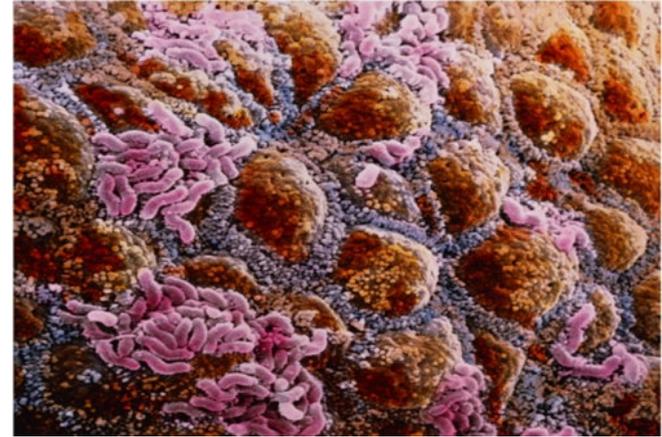
Farmaci alternativi

- **Misoprostolo** (*Cytotec*): può provocare diarrea e dolori addominali. Poco maneggevole per terapie croniche
- **Irsogladine** (un inibitore delle fosfodiesterasi PDE4) e **Rebamipide** (un potente scavenger di radicali liberi) sono già utilizzati in Giappone e altre nazioni del sud-est asiatico come farmaci anti-ulcera gastrica. Sono stati sperimentati in ratti per la protezione dei danni intestinali da FANS, con risultati promettenti
- **Geranylgeranylacetone** (farmaco mucoprotettivo). In volontari sani ha dimostrato di ridurre in modo significativo l'insorgenza di lesioni intestinali da diclofenac 75 mg x 2 per due settimane (*Intern Med 2014*)

ANTIBIOTICI E MICROBIOTA

Microbiota intestinale

- Ecosistema situato nel nostro apparato gastrointestinale
- Costituito da microorganismi, prevalentemente batteri, di oltre 1000 specie diverse
- Tra 10^{10} e 10^{12} batteri contenuti soprattutto nel colon, per il 95% anaerobi, in equilibrio omeostatico
- Organo con specifiche e varie funzioni
- Insieme con la mucosa intestinale e il muco costituisce la “barriera mucosa”



MICROBIOTA E OSPITE

Rapporto simbiotico

- I batteri del microbiota favoriscono l'assorbimento degli alimenti, sintetizzano vitamine, antagonizzano la colonizzazione da parte di batteri patogeni
- Il sistema immunitario dell'ospite riconosce i componenti del microbiota e diventa tollerante nei loro confronti

MICROBIOTA - FUNZIONI

Il microbiota è fondamentale per mantenere l'organismo in buona salute, tramite le sue funzioni

- Metabolica
- Trofica
- Protettiva
- Immunologica

MICROBIOTA - FUNZIONI

Funzione metabolica

- Assorbimento di Ferro, Calcio, Magnesio
- Sintesi di vitamine del gruppo B (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), acido folico, acido pantotenico, biotina, vitamina K
- Degradazione del muco endogeno
- Degradazione di carboidrati non digeribili con produzione di acidi grassi a catena corta (ac. acetico, ac. propionico, ac. butirrico)

MICROBIOTA - FUNZIONI

Funzione trofica e protettiva

- L'acido butirrico nutre le cellule dell'epitelio intestinale, stimolandone la differenziazione e la proliferazione
- La funzione protettiva è assicurata dall'acidità gastrica, dalla saliva, dalla parete intestinale, dalla peristalsi, dal muco, da meccanismi di competizione con i patogeni

MICROBIOTA - FUNZIONI

Funzione immunologica

- Comunicazione e interazione con il sistema linfatico tissutale intestinale
- Stimolazione del sistema immunitario, modifiche dell'espressione genica

DIARREA

- aumento della frequenza del movimento intestinale (> 3 nelle 24 ore) e/o
- diminuzione della consistenza delle feci e/o
- incremento del peso delle feci (> 200 g ogni 24 ore)

DIARREA

Diarrea da farmaci

- Moltissimi farmaci (circa 700) possono provocare diarrea
- Il 25% delle diarree da farmaci è provocata da antibiotici

ANTIBIOTICI E MICROBIOTA

Diarrea da antibiotici

- La somministrazione di antibiotici può alterare la resistenza del microbiota ai patogeni => diarrea
- L'incidenza di diarrea associata ad antibiotici varia dal 5 al 30% dei casi
- La maggior parte degli antibiotici può provocare diarrea
- Gli antibiotici più spesso responsabili di diarrea sono aminopenicilline, associazione di aminopenicilline con acido clavulanico, cefalosporine e clindamicina; anche chinolonici e macrolidi

ANTIBIOTICI E MICROBIOTA

Fattori di rischio per diarrea da antibiotici

- legati all'antibiotico: spettro d'azione, durata della terapia, elevata escrezione biliare, terapia con più antibiotici
- legati all'ospite: età (< 6 anni, anziani), gravità della malattia di base, deficit immunitario, flogosi intestinali croniche, ospedalizzazione

ANZIANI E MICROBIOTA

L'invecchiamento comporta modificazioni del microbiota intestinale

- stato generale di salute
- malnutrizione
- condizioni di vita
- uso frequente di farmaci (antibiotici, FANS, PPI ecc.)

ANTIBIOTICI E MICROBIOTA

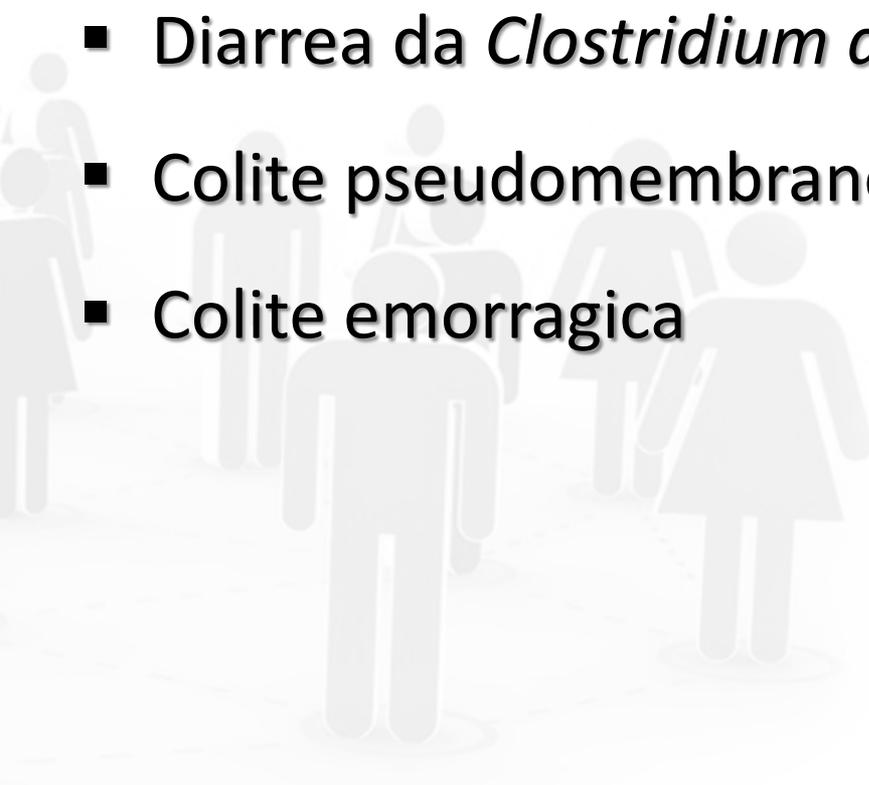
Meccanismi della diarrea da antibiotici. L'alterazione della composizione del microbiota normale (= disbiosi) può provocare

- sviluppo eccessivo di microorganismi patogeni (tossine)
- ridotta trasformazione dei carboidrati in acidi grassi a catena corta, con aumento dell'eliminazione di carboidrati non degradati e conseguente diarrea osmotica
- ridotta trasformazione di acidi biliari primari e secondari, che a livello del colon possono indurre diarrea secretoria
- Aumento della motilità gastrica (eritromicina) o intestinale (amoxicillina-clavulanato) => diarrea da alterata motilità



ANTIBIOTICI E MICROBIOTA

Forme gravi di diarrea

- Diarrea da *Clostridium difficile*
 - Colite pseudomembranosa
 - Colite emorragica
- 

I PROBIOTICI

- Microorganismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, svolgono funzioni benefiche per l'organismo
- Devono superare indenni lo stomaco (quelli dei vari yogurth vengono uccisi dall'acidità gastrica)
- I probiotici non sono tutti ugualmente efficaci
- All'interno delle stesse specie, ceppi diversi hanno efficacia diversa
- Associazioni artificiali di specie diverse non sono quasi mai efficaci
- Tra i più efficaci nelle diarree da antibiotici si sono dimostrati *Saccaromyces boulardii* e *Lactobacillus rhamnosus GG*

MICROBIOTA E SALUTE

- Rapporto tra microbiota, alimentazione di tipo occidentale e sindrome metabolica
- Possibile aumento del rischio di diabete mellito tipo 2 e malattia cardiovascolare
- Possibilità per il futuro di prevenire le malattie cardiovascolari attraverso l'uso di alimenti, prebiotici e probiotici, che favoriscano lo sviluppo di particolari ceppi batterici protettivi nel microbiota

STIPSI DA LASSATIVI

- In Italia nel 2014 sono stati acquistati senza ricetta 64 milioni di pezzi di farmaci per l'apparato digerente (= 435 milioni di euro) (*)
- Il 41,2% di questa spesa è stata per lassativi (= 179 milioni di euro) (*)
- A questa spesa vanno aggiunti i prodotti acquistati in erboristeria

() Assosalute 2015. Numeri e indici dell'automedicazione*

STIPSI

La stipsi viene definita secondo i criteri della consensus di Roma III del 2006 (*)

- sforzo eccessivo alla evacuazione
 - feci dure o caprine
 - sensazione di evacuazione incompleta
 - sensazione di ostruzione o blocco ano-rettale
 - utilizzo di manovre manuali
-
- n° evacuazioni < 3 alla settimana



almeno 1 volta
su 4 evacuazioni

Si considera fisiologica una frequenza di evacuazione tra 2-3 volte/die e ≥ 3 volte a settimana

(*) *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1480-91

STIPSI

La prevalenza nella popolazione generale varia a seconda dei criteri utilizzati per la definizione

- 5% secondo i criteri di Roma III (probabilmente sottostimata)
- 20% secondo la valutazione soggettiva dei pazienti
- negli over 65 negli U.S.A. 26% nei maschi, 34% nelle donne
- il 30 – 50% degli anziani, specie se istituzionalizzati, fa uso regolare di lassativi

STIPSI

Cause di stipsi

- Disordini funzionali (scarsa idratazione, basso consumo di fibre, sedentarietà)
- Patologie organiche (gastroenteriche o sistemiche)
- Stipsi da farmaci

STIPSI DA FARMACI

ANALGESICI

ANTIACIDI (carbonato di calcio, idrossido di alluminio)

ANTICOLINERGICI

ANTISTAMINICI

ANTIPARKINSONIANI

SOLFATO DI BARIO

CORTISONICI

CLONIDINA

DIURETICI IPOKALIEMIZZANTI

GANGLIOPLEGICI

FERRO

METALLI PESANTI

LITIO

I-MAO

SPASMOLITICI

OCTREOTIDE

OPPIACEI

FENOTIAZINE

PROPRANOLOLO

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

VERAPAMIL

LASSATIVI

LASSATIVI

Lassativi di volume

- fibre insolubili da cereali (*crusca*), semi di psillio (*fibrolax*), sterculia (*normacol*), ispaghula associazioni (*agiolax, fibrolax complex*) - aumentano il volume delle feci trattenendo acqua



Crusca di cereali



Plantago psyllium

LASSATIVI

Lassativi emollienti - Lubrificano
le feci

- Paraffina liquida (olio di vaselina)
- Docusato sodico



LASSATIVI

Lassativi osmotici – richiamano e trattengono acqua nel lume intestinale per effetto osmotico

- Solfato di magnesio, solfato di sodio, fosfato di sodio (*sale inglese, magnesia S. Pellegrino, solfato di Glauber*)
- Polietilenglicole (PEG, Macrogol) (*casenlax, paxabel, macrogol carlo erba, movicol*)
- Lattulosio (*epalfen, duphalac, laevolac, normase, osmolac*). Effetto osmotico. Viene scisso in acido lattico e acido acetico, abbassa il ph e successivamente stimola la motilità.

LASSATIVI

Lassativi da contatto o stimolanti – aumentano la motilità intestinale e stimolano la secrezione di elettroliti e acqua nel lume

- **Derivati antrachinonici** (senna, rabarbaro, cascara, frangula, aloe)



senna

- **Bisacodile** (*dulcolax, alaxa, verecolene, confetto Falqui*)
- **Sodio picosolfato** (*guttalax, euchessina*)

LASSATIVI

Effetti collaterali (per usi prolungati)

- I lassativi di volume possono provocare meteorismo e flatulenza; lo psillio può ridurre l'assorbimento dei cumarinici e può provocare reazioni allergiche con eosinofilia e broncospasmo
- L'olio di vaselina può ridurre l'assorbimento delle vitamine liposolubili
- I lassativi a base di magnesio possono provocare ipermagnesia, soprattutto nei pz con insufficienza renale
- Il lattulosio a dosaggi elevati può dare ipopotassiemia e ipersodiemia

LASSATIVI

Effetti collaterali dei lassativi da contatto (i più abusati)

- Iperpigmentazione della mucosa (melanosis coli)
- Coliche addominali, nausea, vomito, cefalea
- Disidratazione
- Perdita di acqua ed elettroliti
- Iperaldosteronismo secondario
- Protidodispersione
- Steatorrea
- Colon da catartici
- Stipsi (dopo diarrea)

LASSATIVI

Interazioni dei lassativi da contatto antrachinonici

- Antiaritmici (chinidina, amiodarone)
- Beta-bloccanti (sotalolo)
- Digitalici (digossina)
- Diuretici ipokaliemizzanti

STIPSI DA LASSATIVI

Fisiopatologia

- I lassativi da contatto aumentano la motilità intestinale stimolando la mucosa intestinale, probabilmente dando origine a riflessi locali. Inoltre, promuovono l'accumulo di liquidi ed elettroliti nel colon
- L'uso prolungato può portare ad un deterioramento della funzionalità intestinale fino alla atonia colica
- L'uso cronico di questi farmaci è responsabile di cambiamenti irreversibili nell'anatomia del colon, come la perdita delle austrature. Questa sembra conseguire ad un danno dei plessi intramurali oppure a carico della muscolatura longitudinale dell'intestino

LASSATIVI DI SCELTA

I lassativi da preferire, soprattutto per l'utilizzo a lungo termine, sono i lassativi osmotici

1. Macrogol
2. Lattulosio

NUOVI LASSATIVI

- **Prucalopride** (*Resolor*), un agonista selettivo del recettore serotoninergico 5-HT₄. Per il momento è indicato per la stipsi solo nelle donne
- **Linaclotide** (*Constella*), è un peptide sintetico di 14 aminoacidi, che si lega al recettore della guanilato ciclasasi C (GC-C) sulla superficie intestinale, riducendo il dolore viscerale e aumentando la motilità del colon. E' indicato nella sindrome dell'intestino irritabile moderata-grave nella varietà con stipsi
- **Lubiprostone** (*Amitiza*, non in commercio in Italia), è un farmaco attivo sugli enterociti con aumento della motilità intestinale. Approvato dalla FDA dal 2006

EFFETTI GASTROENTERICI DELLA TERAPIA CRONICA CON PPI

Dalle schede tecniche dei PPI

Effetti comuni (tra 1/10 e 1/100)

- Diarrea, nausea, vomito, flatulenza, dolore addominale

Effetti rari (tra 1/1000 e 1/10000)

- Stomatite, secchezza delle fauci, alterazione del gusto, candidosi gastrointestinale

EFFETTI GASTROENTERICI DELLA TERAPIA CRONICA CON PPI

Altri effetti

Ridotto assorbimento di Ferro, vit. B12, vit. C.

- Questi effetti sono teoricamente e biologicamente plausibili, ma non ci sono in letteratura evidenze robuste per supportare raccomandazioni per la pratica clinica (*)

(*) *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(1): 39-49

EFFETTI GASTROENTERICI DELLA TERAPIA CRONICA CON PPI

Altri effetti

Ipomagnesiemia

- Il 3.2.2011 la FDA ha comunicato con un Safety announcement che i PPI, assunti per lunghi periodi (> 1 anno) possono provocare ipomagnesiemia
- L'ipomagnesiemia può provocare spasmi muscolari (fino alla tetania), aritmie e convulsioni
- Questi sintomi non si verificano sempre. Il trattamento comporta la supplementazione di magnesio e, in un quarto dei casi, la sospensione del PPI

EFFETTI GASTROENTERICI DELLA TERAPIA CRONICA CON PPI

Altri effetti

Alterazioni del microbiota intestinale

- La riduzione progressiva dell'acidità gastrica porta ad alterazioni qualitative e quantitative del microbiota
- Una recente metanalisi di 23 studi con un totale di 300 mila pazienti ha dimostrato il 65% di aumento della incidenza di diarrea da *Clostridium difficile* nei pazienti in terapia cronica con PPI (*)

(*) *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1001-10

EFFETTI GASTROENTERICI DELLA TERAPIA CRONICA CON PPI

Altri effetti

Alterazioni del microbiota intestinale

- SIBO (acronimo di Small Intestinal Bacterial Overgrowth). È stato dimostrato in uno studio recente che essa colpisce in media il 50% dei pazienti che assumono PPI a dosaggio pieno per 1 anno (*)
- SIFO è l'acronimo di small intestinal fungal overgrowth. Anche questa sindrome è più frequente nei soggetti in terapia cronica con PPI (**)

(*) *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(6): 504-8

(**) *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(11): 1103–1111

GASTROENTEROPATIE DA PSICOFARMACI

- SSRI -

Effetti molto comuni o comuni

- Nausea, secchezza delle fauci, riduzione dell'appetito (soprattutto *fluoxetina* e *venlafaxina*), vomito, diarrea, stipsi

Effetti non comuni

- Esofagite, disfagia, eruttazioni, ipersecrezione lacrimale

GASTROENTEROPATIE DA PSICOFARMACI

- SSRI -

Effetti rari

- Emorragia gastrointestinale
- Il rischio di emorragia aumenta in caso di terapia concomitante con FANS
- Il NNH (= Number Needed to Harm) in pazienti ad alto rischio (anziani, a rischio di emorragia, con precedenti emorragici) in terapia con SSRI è di 881, mentre scende a 179 in caso di uso concomitante di SSRI e FANS (*)
- In realtà, gli effetti collaterali che inducono più spesso alla sospensione del farmaco sono quelli sulla sfera sessuale

(*) *Am J Gastroenterol* 2014; 109:811–819



Grazie!

