

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

**SIMP**eSV

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

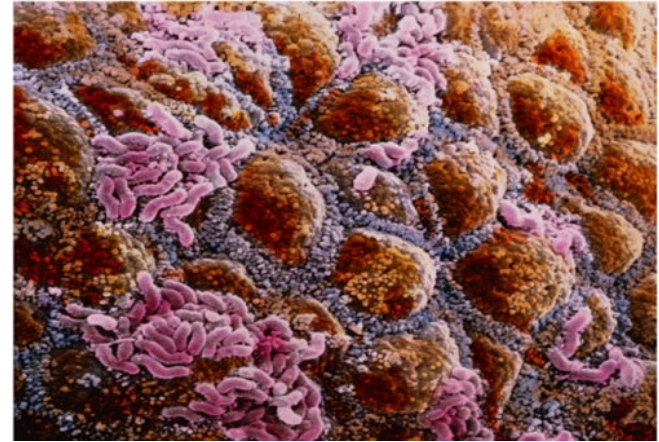
## Farmaci alternativi

- **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

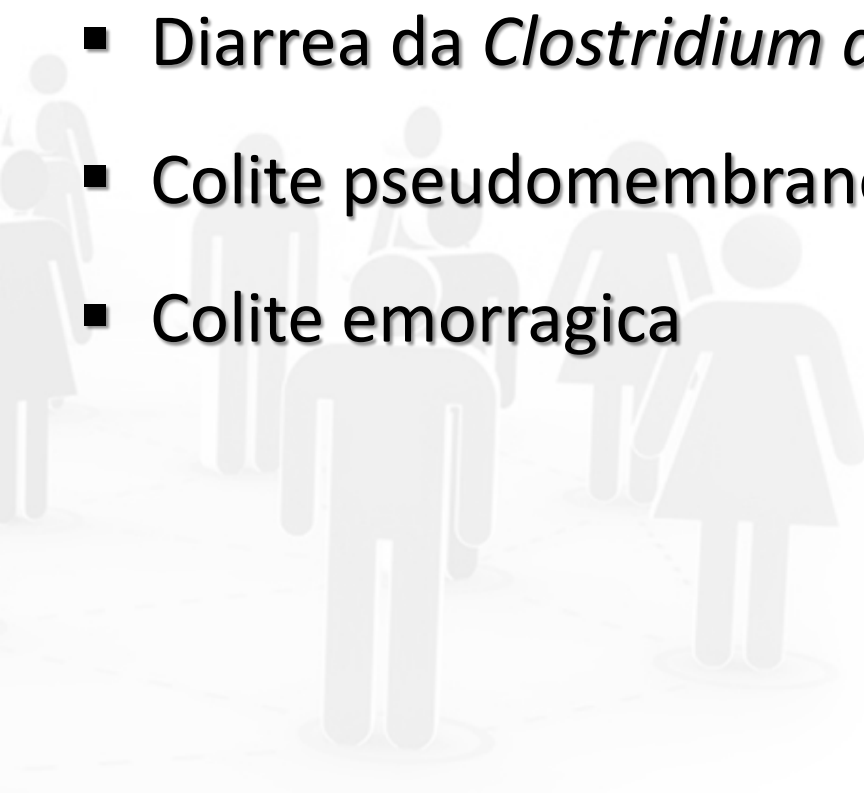
**Meccanismi della diarrea da antibiotici.** L'alterazione della composizione del microbiota normale (= disbiosi) può provocare

- 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  $\geq 3$  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-HT<sub>4</sub>. 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 ciclasi 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

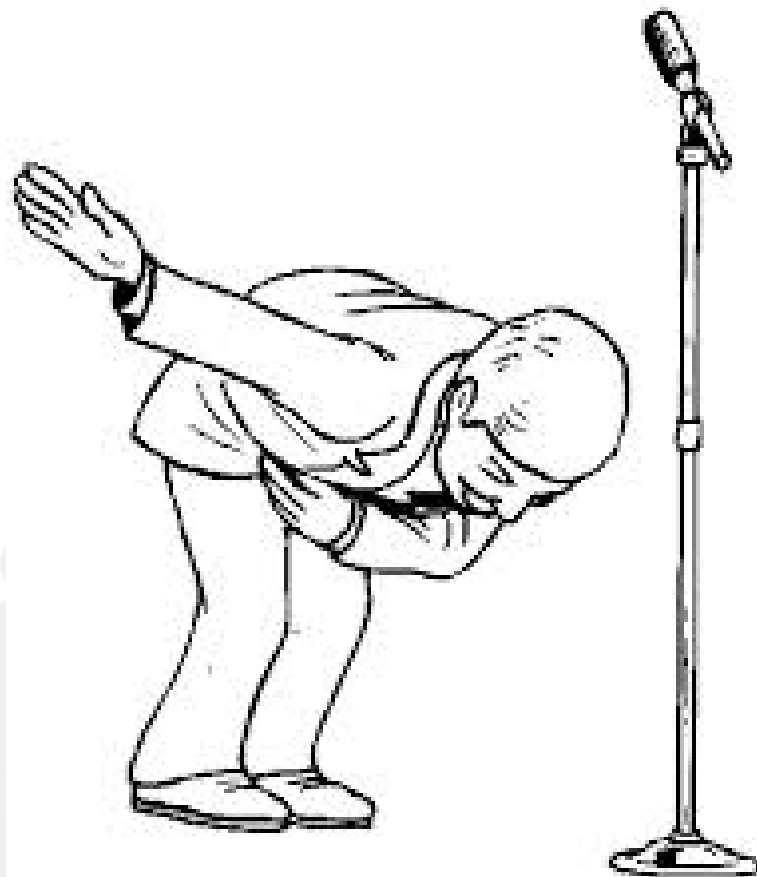
# GASTROENTEROPATIE DA PSICOFARMACI

## - 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!**

