

La sindrome del colon irritabile

Diagnosi e trattamento

La sindrome del colon irritabile (IBS) è una condizione molto frequente nell'attività medica di base ed in quella specialistica. I sintomi sono generalmente lievi, tanto che solo il 20-25% dei pazienti cerca assistenza medica; tuttavia la malattia ha un grande impatto economico. L'IBS è un disordine funzionale intestinale, caratterizzato da dolore e distensione addominale associati ad alterazioni dell'alvo. La diagnosi è basata soprattutto sulla sintomatologia e la esclusione di patologie organiche. La terapia è multifattoriale, comprendendo modificazioni dietetiche, l'uso di farmaci quali gli antispastici e gli antidiarroidici e, nei casi più gravi, psicoterapia e psicofarmaci. Di recente sono stati introdotti farmaci che agiscono sui recettori della serotonina con risultati molto promettenti.

Irritable bowel disease

Diagnosis and treatment

Summary

Irritable bowel syndrome (IBS) is very common in the primary care setting. The symptoms are generally mild, so only 20-25% of patients with clinically relevant disease seeks health care; however the illness has an enormous economic impact. IBS is a functional bowel disorder, comprising abdominal pain and distension associated with altered bowel habit in the absence of any demonstrable abnormality. The diagnosis is based on clinical findings and the exclusion of other disorders. The treatment of IBS involves a multitargeted approach that includes medical management of dominant symptoms, dietary modifications and, in severe cases, psychotherapy and neuroactive drugs. Recently, drugs with high selectivity for subunits 3 and 4 of 5-HT have been introduced with promising results.

Gandolfi L. Irritable bowel disease. *Diagnosis and treatment. Trends Med* 2004; 4(1):27-38.

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:

**irritable bowel
functional bowel
motility
constipation
antispasmodic agents
bulking agents
antidepressant agents**

 **Lionello Gandolfi, MD, FACC**

Past-President Associazione Italiana
Gastroenterologi Ospedalieri
Via Mezzofanti, 30
40137 Bologna
E-mail: l.gandolfi@katamail.com

La sindrome del colon irritabile, nota nella letteratura anglosassone come "Irritable Bowel Syndrome" (IBS), è definita come un disordine funzionale del colon in cui il dolore addominale è associato con la defecazione o con modificazioni dell'alvo, con segni di defecazione disordinata e di distensione addominale. La sindrome è nota da molto tempo, essendo stata descritta come "colite mucosa" da Osler già nel 1892. In seguito la malattia è stata definita come "colite spastica", termine tuttora impropriamente in uso. La definizione di "colon irritabile" è stata introdotta per la prima volta nel 1929 da Jordan e Kiefer.

L'IBS rappresenta una patologia molto diffusa, costituendo una delle principali cause di visite mediche e di impegno di risorse economiche. La diagnosi è essenzialmente clinica, mancando indagini di laboratorio o strumentali specifiche. Nel determinismo della malattia concorrono tre principali meccanismi:

- fattori psico-sociali
- alterazione della motilità
- aumentata sensibilità viscerale.

Sembrebbero inoltre importanti anche la componente dispeptica e quella infiammatoria. La presenza della componente infiammatoria è suffragata dall'osservazione di precipitazione

acuta dei sintomi da IBS associati a modeste modificazioni infiammatorie della mucosa intestinale in pazienti da poco guariti da una gastroenterite infettiva^{1,2}.

Epidemiologia

I dati sulla epidemiologia dell'IBS derivano da studi di popolazione effettuati in vari Paesi. Per quanto riguarda l'Europa, da segnalare la prevalenza del 9,5% in Inghilterra³, del 6,6% in Danimarca⁴, del 10,6% in Svezia⁵. Del tutto recentemente Hungin e collaboratori⁶ hanno eseguito una inchiesta su 40.000 soggetti in Europa, inclusa l'Italia⁶. Da questa è risultata, negli 8 Paesi europei esaminati, una prevalenza media dell'11,5%. L'epidemiologia della IBS è stata studiata ampiamente anche negli USA. La maggior parte dei lavori danno una prevalenza compresa fra il 10 e il 15%, con oscil-

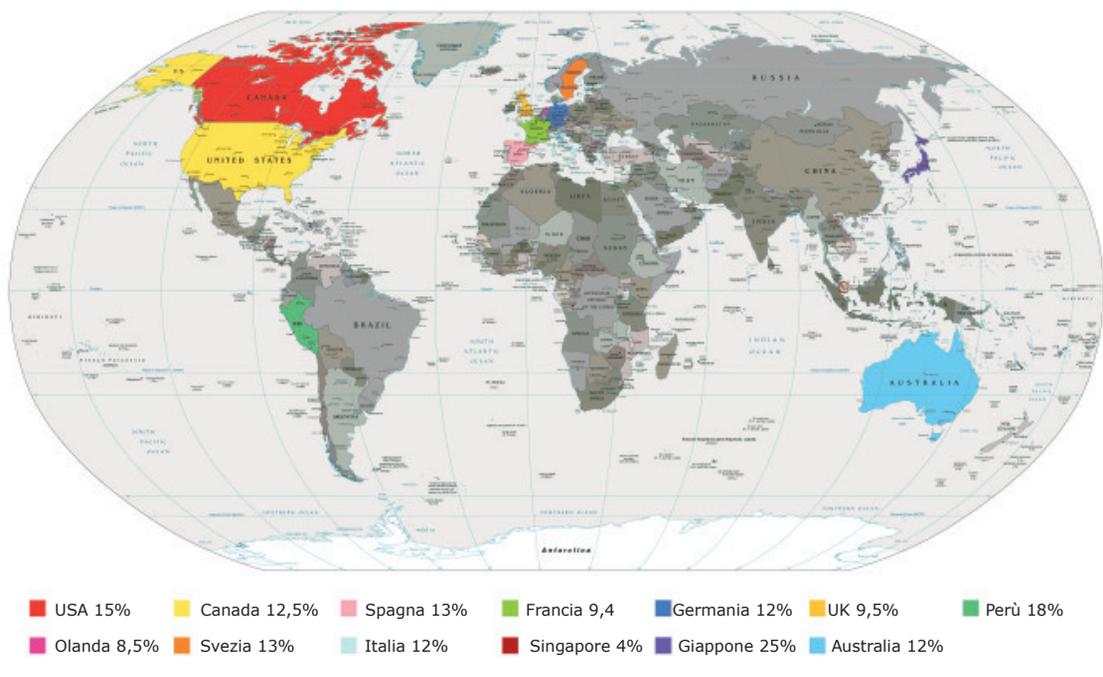
lazioni che vanno dal 3 al 20%⁷⁻¹⁰.

Valori simili (12,1-13,5%) sono stati riportati per il Canada¹¹. Dagli studi disponibili sembra che l'IBS sia comune in Giappone, Cina, America del Sud e subcontinente Indiano in misura analoga ai Paesi occidentali¹². In figura 1 sono riportati i dati di prevalenza registrati per l'IBS in alcune aree geografiche. La prevalenza delle forme con diarrea e di quelle con stipsi è simile e si attestano entrambe intorno al 5%. Circa il sesso, i dati pubblicati mostrano un rapporto che va da 1:1 a 2:1 a favore delle donne. La prevalenza sembra poco influenzata dall'età¹⁰.

Poco studiata è la storia naturale della malattia. Da uno studio inglese si è visto che i pazienti alternano periodi rilevanti con sintomi con altri di diversi giorni senza sintomi⁷. I sintomi inoltre possono cambiare nel tempo¹³. E' stato anche osservato

che i pazienti con IBS presentano una maggiore morbilità direttamente o indirettamente associata alla sindrome. Questa include non solo una maggior incidenza di disturbi d'ansia e di episodi depressivi, ma anche un'incidenza 2 volte maggiore rispetto ai controlli sani di interventi chirurgici^{4,14}. La qualità di vita dei pazienti con IBS risulta quindi compromessa non solo per le problematiche obiettive connesse al quadro clinico, ma anche per la esagerata percezione che di esse ha il paziente. I disturbi sono di solito di lunga durata e ricorrenti. Dallo studio di Hungin e collaboratori si rileva che il 40% dei soggetti presenta disturbi da oltre 10 anni e circa il 70% accusa sintomi per 1-9 giorni al mese; inoltre, solo il 38% è soddisfatto delle terapie intraprese⁶. Benché solo il 20-25% dei pazienti con IBS cerchi assistenza medica, la malattia ha un significativo im-

Figura 1. Prevalenza della sindrome del colon irritabile in alcune aree geografiche. I dati di prevalenza della malattia devono essere valutati con prudenza a causa dei differenti criteri di inclusione adottati. (Dati da Kay L 1994⁴, Osteberg E 2000⁵, Hungin AP 2003⁶, Talley NJ 1991⁹).



patto economico. Negli USA il costo dei farmaci per il trattamento di questa sindrome supera gli 80 milioni di dollari/anno. Se si tiene conto anche della perdita di giornate lavorative e dei costi indiretti dell'assenteismo, le spese possono superare i 19 bilioni di dollari/anno¹⁵. Si stima inoltre che negli USA siano effettuate per questa patologia 2,4-3,5 milioni di visite ogni anno^{16,17}. I costi aumentano proporzionalmente alla gravità dei sintomi: rispetto ai soggetti normali l'aumento dei costi è del 35% nelle forme lievi, del 52% in quelle moderate e del 59% in quelle severe¹⁸. Per quanto riguarda l'Italia, sono disponibili i dati della spesa per i farmaci impiegati nel colon irritabile (tabella 1).

Manifestazioni cliniche

I sintomi principali della sindrome del colon irritabile sono prevalentemente costituiti da dolori addominali e turbe dell'alvo. I dolori addominali sono di vario tipo, per lo più crampiforme, localizzati generalmente nella parte inferiore dell'addome, più spesso al lato sinistro; possono variare da lievi a intensi, dipendendo da vari fattori, quali stress o alimenti particolari. Essi si riducono spesso con la defecazione. Anche le turbe dell'alvo possono presentare differenti caratteristiche: diarrea, stipsi, diarrea alternata a stipsi, alvo regolare con periodi alterni di diarrea e/

o stipsi. La diarrea è caratterizzata per lo più da diverse scariche, precedute da dolori addominali, insorgenti di solito al mattino o dopo i pasti, molto raramente di notte. Le feci possono contenere muco anche abbondante, ma non sangue. La stitichezza è di durata variabile, da giorni ad anni e può essere intervallata da periodi di diarrea o di alvo regolare. Il paziente può avvertire inoltre la sensazione di evacuazione incompleta. Nei pazienti con colon irritabile coesistono spesso altri sintomi digestivi, come dispepsia, nausea, reflusso gastro-esofageo e, soprattutto, gonfiore addominale con flatulenze ed eruttazioni. Per la frequente coesistenza di dispepsia, alcuni Autori ritengono non corretto separare i disturbi funzionali gastrointestinali in dispepsia e IBS¹³. Possono esservi inoltre sintomi extradigestivi, per lo più a carico della sfera sessuale (dispareunia, dismenorrea) ed urinaria (pollachiuria). Dal momento che i sintomi surriferiti sono presenti anche in altre patologie digestive, si è cercato di definire i criteri sintomatologici che meglio consentono di diagnosticare la malattia. Molto seguiti sono i criteri di Roma II, elaborati a Roma nel 1992 e revisionati nel 1999 da un working team internazionale¹² (tabella 2). Alcuni Autori ritengono tuttavia che i criteri di Roma II possano essere troppo restrittivi nella pratica clinica generale¹⁹:

La qualità di vita del paziente con IBS può essere ampiamente compromessa dalla frequenza e dalla severità dei sintomi.

essi non tengono conto infatti di alcune condizioni specifiche, per esempio la frequente esacerbazione post-prandiale di alcuni sintomi: defecazione imperiosa, diarrea e dolori addominali. Inoltre non comprendono i casi in cui una diarrea funzionale non dolorosa può essere associata con defecazione imperiosa post-prandiale, borborigmi e senso di evacuazione rettale incompleta¹. Le recenti linee guida dell'American College of Gastroenterology (ACG) mettono in dubbio l'utilità di criteri ben definiti e suggeriscono l'uso di una definizione più ampia di IBS, quale "disturbo addominale associato a turbe dell'alvo"²⁴⁰.

In conseguenza dell'importante corteo sintomatologico che si accompagna all'IBS, si assiste ad alterazioni significative della qualità di vita dei pazienti affetti. Le attività quotidiane risultano infatti più compromesse di quanto osservato nei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo, asma ed emicrania. La qualità della vita risulta simile a quella dei diabetici ma migliore di quella dei pazienti con insufficienza renale terminale, artrite reumatoide e crisi di panico²⁰⁻²². In questi soggetti quasi tutti gli studi di sorveglianza epidemiologica registrano aumentato assenteismo e perdita dell'attività produttiva, anche per il coinvolgimento della sfera psichica^{8,23,24}.

Diagnosi

La diagnosi si basa innanzitutto sulla valutazione della sintomatologia: in tal senso è utile se-

Tabella 1. Spesa farmaceutica in Italia per IBS. (Dati IMS 1993).

Classe	Spesa (Lit mld)
Lassativi	109
Fibre	92
Antispastici	80
Antimeteorici	61
Fermenti lattici	50

Tabella 2. Criteri diagnostici per la definizione di sindrome del colon irritabile.

Manning (1978)	Roma II (1999)	ACG (2002)
Dolore alleviato dalla defecazione	Fastidio o dolore addominale da almeno 12 settimane, non necessariamente consecutive nei 12 mesi precedenti, con le seguenti caratteristiche:	Qualunque disturbo addominale associato a turbe dell'alvo
Necessità di defecare all'esordio del dolore	1) <i>alleviato con la defecazione, e/o</i>	
Distensione addominale visibile	2) <i>insorgenza associata con una modificazione di frequenza della defecazione e/o</i>	
Presenza di muco con le feci	3) <i>insorgenza associata con una modificazione dell'aspetto delle feci.</i>	
Sensazione di svuotamento rettale incompleto	Sintomi che, complessivamente, supportano la diagnosi di IBS:	
	1) <i>anomala frequenza della defecazione (per propositi di ricerca, "anomala" può essere definita come più di 3 scariche al giorno per 1 settimana);</i>	
	2) <i>anomala forma delle feci (caprine, dure o molli/acquose);</i>	
	3) <i>anomalo passaggio di feci (sforzo, urgenza o sensazione di evacuazione incompleta)</i>	
	4) <i>passaggio di muco</i>	
	5) <i>gonfiore o sensazione di distensione addominale.</i>	

guire ad esempio i criteri di Roma II e, come affermato nelle più recenti linee guida dell'ACG, escludere altre condizioni organiche con presentazione clinica simile²⁵. In particolare vanno tenuti presenti i cosiddetti "sintomi di allarme" (tabella 3).

Anamnesi

Quando i sintomi di allarme mancano, la specificità dei criteri di Roma II supera il 98%, rendendo quindi molto basso il rischio di non diagnosticare una malattia organica²⁶. Particolare cautela va tenuta nei confronti di pazienti con età >50 anni²⁷. Va quindi sottolineata la grande importanza di una anamnesi accurata, volta anche ad identifi-

care fattori dietetici o farmaci che possono simulare od aggravare i sintomi della IBS. Vanno ricordati ad esempio il lattosio, il saccarosio o gli antiacidi contenenti magnesio, in quanto possono provocare diarrea, nonché gli anticolinergici, i calcioantagonisti e numerosi psicofarmaci che possono causare stipsi. Nei pazienti con un sospetta sindrome da colon irritabile è opportuno inoltre eseguire una anamnesi volta ad individuare la presenza di intolleranza al lattosio o ad altri zuccheri²⁸.

Valutazione clinica

Per quanto riguarda l'esame obiettivo, bisogna escludere re-

perti non in accordo con la diagnosi di IBS (epatomegalia, masse addominali, segni di occlusione intestinale), tenendo presente che il paziente necessita di essere tranquillizzato dal medico anche con una visita accurata. L'esame obiettivo deve anche comprendere l'esplorazione digitale del retto. Alcuni Autori considerano importanti ai fini della diagnosi di IBS la palpazione di un colon spastico: tuttavia questo dato è da considerarsi aspecifico²⁹. In generale, se sono soddisfatti i criteri di Roma e mancano segni di allarme, non è necessario procedere ad accertamenti. Ciò vale particolarmente se la sintomatologia è presente da tempo. Se

Tabella 3. Sintomi di allarme che escludono la diagnosi di IBS.

Anamnesi	Reperti obiettivi
Storia familiare di cancro del colon Esordio recente in paziente <50 anni	Diarrea persistente Sintomi notturni Perdita di peso Anemia Sangue nelle feci Febbre

il paziente si presenta alla visita per la prima volta, è opportuno praticare uno screening ematoclinico (emocromo, VES) e l'esame delle feci (sangue occulto, coprocultura e parassitologico).

Valutazione di laboratorio

Se il paziente ha superato i 50 anni, è consigliabile una colonoscopia totale, come screening del cancro del colon. Altrimenti il ricorso alla colonoscopia o al clisma opaco aggiunge poco alla diagnosi differenziale della IBD³⁰. In rapporto ad alcuni dati

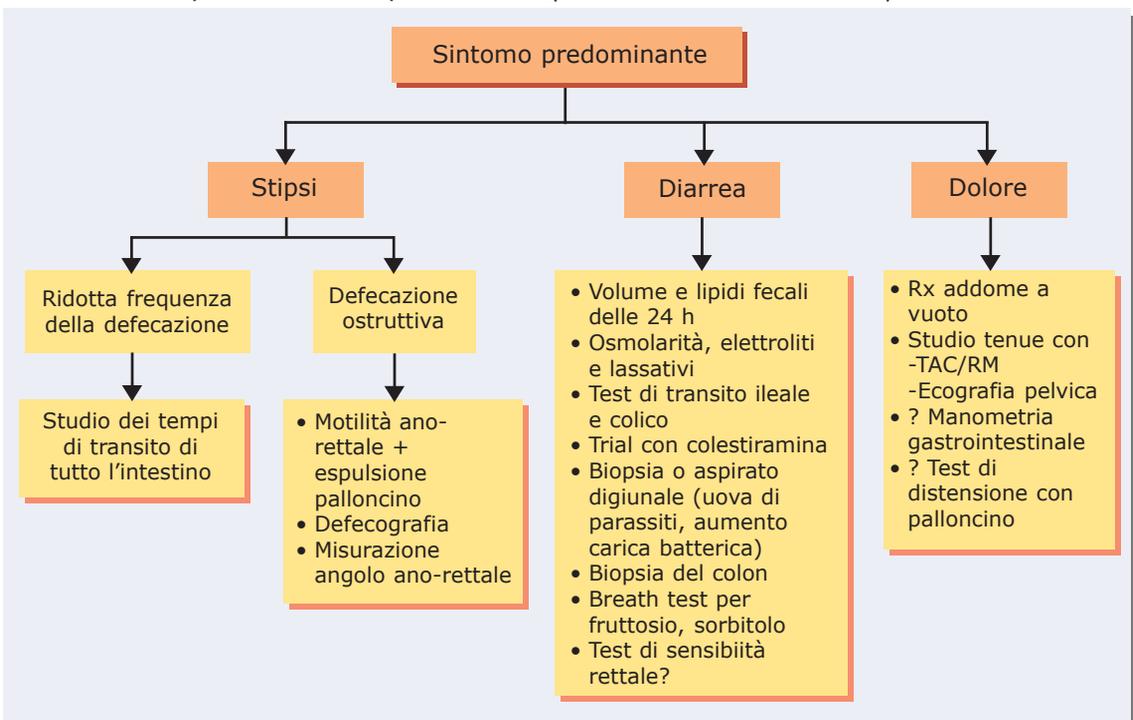
clinici, possono essere utili lo studio degli ormoni tiroidei e la ricerca degli anticorpi antiglutine e antiendomisio o delle transglutaminasi per escludere un morbo celiaco.

Di dubbia utilità è il breath test per il lattosio, che risulta spesso alterato in pazienti con IBS senza che però esista una correlazione con i sintomi riferiti dal paziente³¹. Va inoltre tenuta presente la elevata prevalenza di deficit di lattasi, spesso asintomatico, in alcuni gruppi etnici, comprese alcune regioni italiane.

Imaging

Il ruolo dell'ecografia addominale nell'IBS è stato valutato da Francis e collaboratori che hanno riscontrato, in pazienti con IBS diagnosticato secondo i criteri di Roma I, anomalie ecografiche nel 20% delle donne e nel 18% degli uomini, un reperto che è però apparso di scarso significato clinico e privo di risvolti terapeutici³². L'uso routinario di questa metodica non è necessario nel sospetto di IBS e può addirittura essere controproducente. Le indagini ecografiche potrebbero infatti rilevare anomalie minori che possono fuorviare e confondere il quadro clinico. In molti casi, prima di procedere ad ulteriori indagini, viene eseguito un trattamento "ex adjuvantibus": se questo fallisce o se emergono elementi clinici che fanno sospettare altre patologie, le recenti linee guida dell'American Gastroenterological

Figura 2. Valutazione diagnostica basata sui sintomi prevalenti dopo che il trattamento iniziale è risultato insufficiente per controllare il quadro clinico. (Adattata da Drossman 2002²⁵).



Association raccomandano il percorso diagnostico illustrato in figura 2.

Terapia

Esistono numerosi studi in letteratura sulla terapia dell'IBS. Purtroppo però, nella maggior parte dei casi si tratta di studi non controllati contro placebo o altri farmaci e privi di randomizzazione: ne consegue che i risultati non sono sempre statisticamente significativi. In questo tipo di patologia sarebbero quindi auspicabili misure di outcome meglio definite e l'inclusione di parametri relativi alla qualità della vita³³. Un criterio valido appare quello di istituire trattamenti di intensità crescente in rapporto alla gravità dei sintomi (tabella 4).

Counseling

Il paziente deve essere tranquillizzato, spiegando che la sopravvivenza non viene modificata, che la malattia ha decorso cronico e che può rispondere poco alla terapia farmacologica. Per questo è importante che si stabilisca un buon rapporto medico-paziente. È stato dimostrato che la semplice visita specialistica gastroenterologica è in grado di ridurre il ricorso alle

strutture sanitarie, riducendo così il peso economico della malattia³⁴. È molto importante il ruolo del medico di medicina generale, cui si rivolge in prima battuta la maggior parte dei pazienti. Una adeguata spiegazione circa le caratteristiche della malattia può ridurre o eliminare il timore di un cancro, una paura spesso presente in questi pazienti.

Modificazioni dietetiche

Alcuni pazienti riferiscono peggioramento dei disturbi in occasione della assunzione di latte e derivati o di alimenti che producono gas. È pertanto opportuno consigliare la riduzione o l'abolizione di questi cibi. Vanno ricordati fra gli alimenti che producono gas, quelli contenenti fruttosio. Molte verdure sono flatogene e fra queste vanno segnalati i fagioli, il cavolfiore ed i broccoli. Anche le farine poco raffinate producono gas in modo significativo (tabella 5). Non è ancora del tutto chiaro il ruolo della ipersensibilità ai cibi in alcuni soggetti con IBS; ciò non può essere escluso, visti i risultati favorevoli talora ottenuti con disodio-cromoglicato³⁵. Si raccomanda in genere la assunzione di fibre con la dieta sotto forma di prodotti commerciali.

L'approccio terapeutico all'IBS deve essere multifattoriale e deve comprendere modificazioni dietetiche ed eventualmente terapie psicologiche di supporto.

La loro azione consiste nell'aumentare la massa fecale trattando acqua, nel legare i sali biliari e nel formare gel che facilitano la lubrificazione.

Le più utilizzate fra le fibre sono quelle naturali, come lo psillio, la gomma sterculia, la gomma guar, l'ispagula o quelle sintetiche, come la metilcellulosa. Alcuni miglioramenti con l'uso di fibre sono stati dimostrati in soggetti con stipsi e dolori addominali^{36,37}. Il loro impiego per ridurre la diarrea ed il dolore è invece controverso e secondo alcuni inefficace^{38,39}. Nelle recenti linee guida americane viene stabilito che le fibre sono appropriate per la terapia della stipsi ma non dovrebbero essere raccomandate nell'IBS⁴⁰. Anzi esse potrebbero addirittura aggravare il gonfiore, la formazione di gas ed il dolore⁴¹.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica deve essere mirata in primo luogo alla

Tabella 4. Terapia della sindrome da intestino irritabile sulla base della gravità sintomatologica.

Gravità	Trattamento
Forme lievi	Modificazioni dietetiche e dello stile di vita
Forme moderate	Antispastici, antidiarroidici, regolatori della motilità in relazione al sintomo predominante. Counseling
Forme severe	Come per forme moderate + Antidepressivi ± Terapia cognitivo-comportamentale
Per tutte le forme	Counseling, educazione del paziente, continuità della cura

Tabella 5. Consigli igienico-dietetici utili nel paziente con sindrome del colon irritabile.

Misure generali	Alimenti	
	Da evitare	Da consumare con prudenza
Pasti regolari e non abbondanti	Caffè, alcool, alcune bibite	Miele, latte
Aumentata introduzione di fibre (30 g/die) se vi è stipsi come componente predominante	Fichi, datteri, prugne, uva	Pane integrale
Riduzione dello stress	Fagioli, cavolfiore, broccoli	Bevande contenenti fruttosio e sorbitolo come edulcoranti e/o particolarmente gassate
Eliminazione o riduzione di possibili stimolanti intestinali (caffeine, lattosio, sorbitolo, alcool) o di cibi producenti gas		
Regolare esercizio fisico		

risoluzione dei sintomi. Il secondo obiettivo è inoltre quello di correggere le condizioni psicologiche eventualmente rilevate in sede anamnestica come fattori favorenti (ansia, stress, depressione). Complessivamente quindi il trattamento varia sensibilmente in rapporto alla sintomatologia del paziente, specie per quanto riguarda le turbe dell'alvo (diarrea e/o stipsi). Inoltre, trattandosi di una patologia di lunga durata, è opportuno ridurre i farmaci al minimo. Sulla base di questo tipo di approccio, i farmaci complessivamente usati, singolarmente ma più spesso in terapia combinata, sono riportati in tabella 6.

Antispastici

Sono i farmaci più utilizzati, nel tentativo di ridurre la motilità e gli spasmi del colon nei pazienti con sintomatologia dolorosa. Alcuni antispastici hanno effetto miolitico, come la mebeverina, la trimebutina e l'otilonio bromuro. Fra gli anticolinergici vanno ricordati la iosciamina e la dicitolmina. Una recente meta-analisi di Poynard dei farmaci che rilasciano la muscolatura liscia ha mostrato la loro

maggiore efficacia rispetto al placebo⁴². L'otilonio bromuro si è rivelato efficace, specie nel ridurre il dolore⁴³. La trimebutina è apparsa utile nei casi di IBS associato a reflusso gastro-esofageo o qualora sia presente una componente dispeptica⁴⁴. Buoni risultati sono stati ottenuti con il cimetropio bromuro da Passaretti e collaboratori e da Dobrilla e collaboratori^{45,46}. Negli USA sono stati eseguiti 3 studi sull'effetto della iosciamina e della dicitolmina, peraltro con criteri metodologici discutibili. Solo uno di questi studi ha mostrato un loro effetto superiore al placebo⁴⁷. Un più recente studio tedesco non ha mostrato alcun effetto favorevole della iosciamina⁴⁸. Va inoltre sottolineata la comparsa con questi farmaci di frequenti effetti collaterali atropino-simili. Nella pratica clinica, gli antispastici sono usati al bisogno in occasione di attacchi dolorosi acuti o a cicli prima dei pasti se vi sono sintomi post-prandiali. Vanno considerati controindicati, specie gli anticolinergici, se è presente stipsi.

In studi recenti si è valutato se, ed in che misura, sia presente an-

che una componente dispeptica nella patogenesi dell'IBS. Rilevazioni epidemiologiche evidenziano la coesistenza di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) nel 25-50% dei pazienti con IBS⁴⁹. I dati attualmente provenienti dagli studi di intervento non sono univoci, ma suggeriscono che il miglioramento della dispepsia contribuisca a migliorare anche la sintomatologia spastica. E' probabile che ciò sia correlato, ancora una volta, alla esagerata percezione dello stimolo algico, una componente patogenetica tipica del paziente con IBS, sicché la riduzione di una qualunque stimolazione dolorosa che origini dal digerente contribuisce a migliorare il quadro complessivo. In un recente studio di Kountouras e collaboratori, pazienti trattati con trimebutina hanno visto il miglioramento dei

Gli antispastici sono i farmaci di maggior impiego nell'IBS e garantiscono risultati importanti sulla sintomatologia dolorosa e sulla diarrea.

Tabella 6. Farmaci utilizzati nel trattamento della sindrome del colon irritabile.

Sintomo prevalente	Farmaco e dosaggio	Commenti
Diarrea	Loperamide (2-4 mg tid)	Da impiegarsi al bisogno o come profilassi prima di eventi stressanti.
	Colestiramina (4 g bid)	Terapie di lungo termine; scarsa compliance per sapore sgradevole; riduce l'assorbimento dei grassi e di alcune vitamine.
	Alosetron (1 mg/die)*	Alosetron è stato approvato dalla FDA per i casi severi di IBS a prevalente sintomatologia diarroica e con spasmi dolorosi; il farmaco è stato sperimentato prevalentemente nelle donne non responsive ad altro trattamento.
Stipsi	Fibre (max 30 g/die) Glucomannano (4 g/die) Lattulosio (6 g/die)	Assunzione a scalare e valutando il possibile peggioramento del dolore e/o del gonfiore.
	Tegaserod (2 mg/die)*	Tegaserod è stato approvato dalla FDA per i casi severi di IBS con costipazione e spasmi dolorosi.
	Dolori addominali	Antispastici -Cimetropio (50 mg bid-tid) -Mebeverina (200 mg tid) -Otilonio (40 mg bid-tid) -Trimebutina (150 mg bid-tid)
Triciclici -amitriptilina (10 mg bid) -desimipramina (50 mg tid)		I triciclici risultano molto efficaci nelle forme a prevalente componente ansiosa e quando vi sia esagerata risposta allo stimolo algico proveniente dalla periferia. Necessarie almeno 3-4 settimane di trattamento.
SSRI**		Evidenze cliniche poco probanti; necessarie almeno 3-4 settimane di trattamento.
Ditensione addominale e flatulenza	Simeticone (40-125 mg tid)	Assenza di studi clinici controllati.

*Legenda: FDA=Food and Drug Administration; * In corso di approvazione in Italia; **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.*

sintomi associati sia al GERD che all'IBS, e tali benefici erano maggiori nei pazienti con entrambe le patologie rispetto al gruppo con sola sintomatologia spastica⁵⁰.

Antidiarroidici

Il farmaco più utilizzato è la lo-

peramide. I trials eseguiti, pur con delle limitazioni procedurali, hanno mostrato un effetto superiore al placebo per la correzione della diarrea, ma non per quella dei sintomi globali o del dolore addominale^{40,50-52}. La loperamide viene per lo più impiegata come sintomatico piut-

tosto che in somministrazione continua. Essa può essere utile anche per ridurre la diarrea postprandiale associata ad una risposta eccessiva del colon al cibo¹. Meno utilizzata per il trattamento della diarrea è la colestiramina, anche per la sua scarsa palatabilità.

Antagonisti e agonisti dei recettori della serotonina

Si tratta di farmaci di recente introduzione, per i quali sono in corso numerose sperimentazioni, volte soprattutto ad individuare eventuali effetti collaterali importanti. L'alosetron, un antagonista del recettore 3 della 5-idrossitriptamina (5-HT₃), ha mostrato effetti favorevoli sulla motilità e sulla secrezione del colon, modulando l'attività afferente viscerale. Il farmaco si è dimostrato molto efficace nell'IBS con diarrea nel sesso femminile⁵³⁻⁵⁶. Purtroppo sono stati segnalati casi di colite ischemica e di stipsi severa, per cui il farmaco è stato dapprima ritirato dal commercio dalla FDA, che lo ha in seguito riammesso sotto stretto controllo medico. Altre molecole di questo tipo sono l'ondansetron, il granisetron, il cilansetron, tuttora in fase di sperimentazione clinica. Il tegaserod è un agonista del recettore 4 della 5-idrossitriptamina (5-HT₄): negli studi clinici ha mostrato un aumento della motilità accompagnata a riduzione della sintomatologia dolorosa. Tegaserod è stato studiato soprattutto nelle donne poco responsive ad altri trattamenti, con forme di IBS con stipsi quale sintomo prevalente⁵⁷⁻⁶⁰. Il farmaco è apparso privo di effetti collaterali importanti: nello studio di Camilleri è stata segnalata la comparsa di diarrea nel 9-10% dei pazienti trattati, un valore lievemente superiore a quello registrato da Kellow^{60,61}. Poco significativa è risultata la comparsa di cefalea (12,0% con tegaserod vs 11,1% con placebo)⁶⁰.

Farmaci psicotropi

Le forme più gravi di IBS sono per lo più associate a maggiori livelli di difficoltà psicosociali.

In questi casi è risultato utile l'impiego di farmaci psicotropi.

Triciclici. Fra i farmaci dotati di attività sul sistema nervoso, centrale e periferico, quelli supportati da maggiori evidenze cliniche sono gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, etc.). Una meta-analisi condotta su 12 trials controllati contro placebo ha dimostrato importante miglioramento dei sintomi con l'uso dei triciclici⁶². Secondo altri studi però il beneficio potrebbe essere limitato alla sola attenuazione dei dolori addominali⁴⁰. I dosaggi richiesti sono in genere inferiori a quelli utilizzati nelle sindromi depressive; tenendo presente che il loro effetto è lento, la terapia va protratta per almeno 3-4 settimane o, secondo alcuni, per almeno 2-3 mesi¹. Potendo a loro volta determinare stipsi, gli antidepressivi triciclici devono essere usati con cautela nel colon irritabile con stipsi quale sintomo predominante.

Inibitori della ricaptazione della serotonina. All'inizio degli anni '80 sono stati introdotti nella terapia della depressione gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): fluoxetina, paroxetina e sertralina. Questi farmaci si sono dimostrati utili anche nel trattamento dell'IBS e con minor numero di effetti collaterali rispetto ai triciclici. Allo stato dei fatti tuttavia essi dovrebbero essere impiegati con prudenza e solo qualora il paziente sia intollerante ai triciclici: mancano infatti dati a conferma, esistendo un solo studio non controllato che ne dimostrerebbe l'efficacia⁶³.

Benzodiazepine. Poco utilizzate sono le benzodiazepine. Per la possibilità di assuefazione ne è consigliabile l'uso solo a bre-

ve termine per ridurre situazioni transitorie di stress. Esistono 2 studi che dimostrano l'efficacia delle benzodiazepine nell'IBS, ma la differenza con il placebo è apparsa relativamente modesta^{64,65}.

Altri farmaci

Sulla scorta dei brillanti risultati ottenuti con l'impiego di probiotici nelle malattie infiammatorie croniche del colon, specie nelle pouchiti e nelle diarree infettive e da antibiotici, si è ipotizzata l'utilità dei probiotici anche nell'IBS: i risultati ottenuti in studi clinici controllati sono apparsi molto favorevoli, specie nel ridurre il gonfiore addominale e la flatulenza⁶⁶⁻⁶⁹. Risultati deludenti sono stati invece ottenuti con *Lactobacillus plantarum* da Seu e collaboratori⁷⁰.

Non vi sono prove che il simeticone sia utile per ridurre il meteorismo; lo stesso può dirsi per i procinetici^{71,72}. Per quanto riguarda il carbone attivo, è stato segnalato che una preparazione commerciale è efficace e sicura, alleviando i sintomi in circa il 60% dei casi⁷³.

L'uso di antibiotici (ad es. neomicina) può essere utile nel ridurre la sintomatologia, specie nei soggetti con positività del breath test al lattulosio per contaminazione batterica del tenue⁷⁴.

Viceversa, i prodotti a base di olio di menta non sono risultati efficaci sulla base della meta-analisi recentemente condotta da Pittler ed Ernst⁷⁵.

Terapie alternative

Psicoterapia. Nei casi in cui lo stress o fattori psicologici vengano ritenuti importanti nel determinare i sintomi, può essere opportuno ricorrere alla psicoterapia che, in studi controllati si è dimostrata più efficace del placebo⁴⁰. Più recentemente

Drossman e collaboratori hanno dimostrato gli effetti favorevoli della terapia cognitivo-comportamentale in donne con turbe funzionali intestinali di grado moderato-severo⁷⁶. Va tuttavia ricordato che nessun trial ha

dimostrato in modo inequivocabile che il solo trattamento psicologico sia efficace nell'IBS⁷⁷.

Fitoterapia. Sembrerebbe dimostrata l'utilità di certe erbe, ma gli studi eseguiti sono an-

cora insufficienti⁷⁸: buoni risultati sembra possano essere ottenuti con l'uso di piante officinali cinesi, con benefici che sembrano estendersi anche oltre il periodo di trattamento⁷⁹. **TiM**

Bibliografia

1. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120:652-668.
2. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124:1662-1671.
3. Heaton KW, O'Donnel LJD, Braddon FEM, et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consultants and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992; 102:1962-1967.
4. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population. Prevalence, incidence, and natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994; 236:23-30.
5. Osterberg E, Blomquist L, Krakau I, et al. A population study on irritable bowel syndrome and mental health. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:264-268.
6. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:643-650.
7. Hahn B, Watson M, Yan S, et al. Irritable bowel syndrome symptom patterns: Frequency, duration, and severity. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2715-2718.
8. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US Householder survey of functional gastrointestinal disorders: Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1569-1580.
9. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927-34.
10. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1910-1915.
11. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, et al. Functional gastrointestinal disorders in Canada: First population based survey using ROME II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002; 47:225-235.
12. Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders. In: Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders, 2nd edition, Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ (Eds), et al, Degnon Associates, McLean, VA 2000; 351-432.
13. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population. Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109:671-680.
14. Kennedy TM, James RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000; 87:1658-1663.
15. Sandler RS, Everhart JE, Donwitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122:1500-1511.
16. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998-1005.
17. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990; 99:409-415.
18. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:600-607.
19. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3176-3183.
20. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: A systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1171-1185.
21. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119:655-660.
22. 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; 24:675-689.
23. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999; 60:77-81.
24. Li FX, Patten SB, Hilsden RJ, et al. Irritable bowel syndrome and health-related quality of life: a population-based study in Calgary, Alberta. *Can J Gastroenterol* 2003; 17:259-263.
25. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:2108-2131.
26. Vanner SJ, Depew WT, Pateron WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2912-2917.
27. Holten KB, Wetherington A, Bankston L. Diagnosing the patient with abdominal pain and altered bowel habits: is it irritable bowel

- syndrome? *Am Fam Physician* 2003; 67:2157-2162.
28. **Olden KW.** Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1701-1714.
 29. **Schmulson MW, Chang L.** Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107:20S-26S.
 30. **Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, et al.** Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1279-1282.
 31. **Tolliver BA, Herrera JL, Di Palma JA.** Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:176-178.
 32. **Francis CY, Duffy JN, Whorwell PJ, et al.** Does routine abdominal ultrasound enhance diagnostic accuracy in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1348-1350.
 33. **Akehurst R, Kaltenthaler E.** Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut* 2001; 48:272-282.
 34. **Ilnyckyj A, Graff LA, Blanchard JF, et al.** Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:871-880.
 35. **Zar S, Kumar D, Benson MJ.** Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:439-449.
 36. **Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M.** Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112:2120-2137.
 37. **Parisi GC, Zilli M, Miani MP, et al.** High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PH GG). *Dig Dis Sci* 2002; 47:1697-1704.
 38. **Lucey MR, Clark ML, Lownides J, et al.** Is bran efficacious in irritable bowel syndrome? A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gut* 1987; 28:221-225.
 39. **Cook U, Irvine EJ, Campbell D, et al.** Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:66-72.
 40. **Brandt LJ, Bjorkman D, Fenerty B, et al.** Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(Suppl 11):1-26.
 41. **Talley NJ.** Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:750-758.
 42. **Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y.** Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:355-361.
 43. **Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, et al.** Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1331-1338.
 44. **Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, et al.** Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:193-197.
 45. **Passaretti S, Guslandi M, Imbimbo BP, et al.** Effects of cimetropium bromide on gastrointestinal transit time in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3:267-276.
 46. **Dobrilla G, Imbimbo BP, Piazzi L, et al.** Long term treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo-controlled trial. *Gut* 1990; 31:355-358.
 47. **Page J, Dirnberger GM.** Treatment of the irritable bowel syndrome with bentyll dicyclomine hydrochloride. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3:153-156.
 48. **Schafer VE, Ewe K.** Behandlung des colon irritabile. *Fortschr Med* 1990; 25:488-492.
 49. **Camilleri M.** Dyspepsia, Irritable bowel syndrome and constipation: Review and what's new. *Rev Gastroenterol Disord* 2001; 1:2-17.
 50. **Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al.** Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29:239-247.
 51. **Hovdenak N.** Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130:81-84.
 52. **Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH.** A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:463-468.
 53. **Jones R, Holmann G, Rodrigo L, et al.** Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female non-constipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1419-1427.
 54. **Lembo T, Wright RA, Bagby B, et al.** Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2662-2670.
 55. **Camilleri K, Northcutt AR, Kong S, et al.** Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: A randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1035-1040.
 56. **Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M.** Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:79-86.
 57. **Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al.** Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118:463-468.
 58. **Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al.** Tegaserod, a 5-HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1655-1666.

59. **Novick J, Krause R, Glebas K, et al.** A randomized double-blind, placebo-controlled trial of Tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1877-1888.
60. **Kellow J, Lee OY, Chang FY, et al.** An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52:671-676.
61. **Camilleri M.** Review article: Tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:777-789.
62. **Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al.** Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108:65-72.
63. **Clouse RE.** Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2352-2363.
64. **Ritchie JA, Truelove SC.** Comparison of various treatments for irritable bowel syndrome. *BMJ* 1980; 281:1317-1319.
65. **Baume P, Cuthbert J.** The effect of medazepam in relieving symptoms of functional gastrointestinal distress. *Aust N Z J Med* 1973; 3:457-460.
66. **Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al.** Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1231-1238.
67. **Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B.** A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1143-1147.
68. **Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, et al.** Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002; 34(Suppl 2): S48-S53.
69. **Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al.** A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:895-904.
70. **Sen S, Mullan MM, Parker TJ, et al.** Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2615-2620.
71. **Fink RN, Lembo AJ.** Intestinal gas. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2001; 4:333-337.
72. **Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K.** Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133:136-147.
73. **Hubner WD, Moser EH.** Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Ther* 2002; 19:245-252.
74. **Pimentel M, Chow FJ, Lin HC.** Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:412-419.
75. **Pittler MH, Ernst E.** Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1131-1135.
76. **Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al.** Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125:19-31.
77. **Talley N, Owen B, Boyce P, et al.** Psychological treatments of irritable bowel syndrome: A critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:277-286.
78. **Spanier JA, Howden CW, Jones MP.** A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163:265-274.
79. **Bensoussan A, Talley NV, Hing M, et al.** Treatment of the irritable bowel syndrome with chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1585-1589.