

La stipsi cronica nell'adulto

Chronic constipation in adults

Summary

Chronic constipation is a heterogeneous and prevalent disorder generating important health care costs. In this paper, we review the potential relationship between chronic constipation and other diseases such as colorectal cancer, diverticular disease and haemorrhoidal disease. From this point of view, chronic constipation is seen as a risk factor for the above mentioned diseases and regulating bowel movement frequency might therefore have a role in the prevention of these complaints. The aim and options of conservative and medical treatment are discussed.

Compare D. Chronic constipation in adults. *Trends Med* 2008; 8(4):203-210.

© 2008 Pharma Project Group srl

Key words:
constipation
functional bowel disorders
Rome criteria

La stipsi è uno dei più comuni disturbi dell'apparato digerente. Nei Paesi occidentali colpisce fino al 27% della popolazione generale¹⁻³. Negli Stati Uniti circa 2.5 milioni di persone si rivolgono al proprio medico per questo motivo, si registrano circa 92,000 ospedalizzazioni e la spesa annua per lassativi ammonta a diverse centinaia di milioni di dollari⁴. La stipsi si presenta più frequentemente nel sesso femminile, nel bambino, nell'anziano ed è meno frequente nella razza bianca⁵⁻⁷. La stipsi cronica può essere "secondaria" a diverse condizioni o patologie quali disordini endocrini o metabolici (diabete mellito, ipotiroidismo, porfiria, panipopituitarismo, gravidanza), disordini neurologici (malattia di Hirschsprung, pseudo-ostruzione intestinale, sclerosi multipla, morbo di Parkinson, lesioni al midollo spinale), collagenopatie e disordini muscolari (sclerosi sistemica, dermatomiosi-

te, amiloidosi, distrofia miotonica), malattie infiammatorie o neoplastiche dell'intestino e, infine, associarsi al trattamento con alcuni farmaci, anche di uso comune quali anticolinergici, antispastici, antidepressivi, antipsicotici, diuretici, calcioantagonisti, antiacidi, antagonisti dei recettori 5HT₃, oppioidi, alcaloidi della vinca, etc⁸⁻¹². La stipsi cronica idiopatica o funzionale, invece, è un disturbo della funzione colon-rettale non associata né secondaria a malattie organiche, che riconosce fattori di rischio alimentari (dieta ipocalorica, a basso contenuto di fibre, ridotto apporto di fluidi), socio-culturali (basso reddito, scarso livello di scolarizzazione), psichici (ansia, depressione, disturbi della personalità) e comportamentali (vita sedentaria)¹³. Purtroppo la stipsi, anche nella forma cronica, rimane ancora oggi oggetto di banalizzazione clinica, spesso misconoscendo condizioni più serie

 **Debora Compare**

Dipartimento di Gastroenterologia
 Università degli Studi "Federico II"
 Via Pansini, 5
 80131 Napoli
 comparedebora@libero.it

che ne sono alla base e che richiederebbero specifici e immediati interventi terapeutici. Ciò si evince anche dall'esame della letteratura, totalmente carente sotto il versante delle relazioni esistenti fra tale condizione ed altre patologie. In questa breve rassegna sono state esaminate le principali relazioni fra stipsi cronica e sindromi/patologie associate. Inoltre, sono formulati alcuni suggerimenti per una corretta gestione della stipsi in medicina generale.

Definizione e classificazione

La definizione più ampiamente utilizzata per la stipsi cronica funzionale è quella stabilita dai Criteri di Roma II, stilati da una Consensus di esperti nel 1999 e recentemente rivisti e aggiornati (Criteri di Roma III)^{14,15}. In accordo a tali criteri la stipsi funzionale è definita come un disordine dell'intestino che si presenta con una ridotta frequenza di evacuazioni, evacuazioni difficoltose, sensazione di evacuazione incompleta. La frequenza e le modalità con cui tali sintomi devono presentarsi sono di seguito riportate (tabella 1).

Tali sintomi devono essere presenti per almeno 12 settimane nell'ultimo anno, con esordio almeno 6 mesi prima della diagnosi. I criteri di Roma hanno consentito da un lato di sviluppare un sistema di classificazione basato sui sintomi e dall'altro di stabilire dei criteri diagnostici utili tanto alla gestione clinica del paziente quanto alla ricerca. In particolare essi consentono di distinguere la stipsi cronica funzionale dalla sindrome dell'intestino irritabile a prevalente componente costipativa, in cui prevalgono gonfiore e dolore addominale, alleviati dalla defecazione e vi è una alteranza tra stipsi e diarrea. Essi, inoltre, consentono di scremare i pazienti identificando tutti coloro per i quali sia indicato effettuare opportuni accertamenti diagnostici o attuare specifiche terapie. La valutazione qualitativa dei sintomi, infine, consente di classificare la stipsi in tre principali forme: **stipsi da rallentato tempo di transito**, dovuta ad un ridotto numero di onde peristaltiche (inertia coli), oppure ad un aumento incontrollato dell'attività motoria del colon^{16,17}; **stipsi da alterazioni della fase espul-**

siva, dovuta a disfunzioni del pavimento pelvico (dissinergia del pavimento pelvico, contrazione paradossa del pavimento pelvico, etc) o dello sfintere anale (anismo)¹⁸ e una forma mista caratterizzata dalla presenza di entrambe le precedenti componenti. Il ricorso a manovre facilitanti la defecazione o la sensazione di blocco ano-rettale, ad esempio, suggerisce la presenza di disfunzioni ano-rettali, mentre una ridotta frequenza delle evacuazioni o la presenza di feci dure e/o caprine suggerisce la presenza di alterazioni del transito.

Conseguenze della stipsi cronica non trattata

La stipsi cronica comporta un progressivo peggioramento della qualità di vita proporzionale alla gravità dei sintomi¹⁹. Ne consegue che il miglioramento della sintomatologia è l'obiettivo primario di tutti i trattamenti proposti, siano essi relativi allo stile di vita, siano essi farmacologici. In questo senso è interessante notare che in nessuno studio o consensus sull'argomento si fa menzione alla opportunità/utilità di trattare la stipsi cro-

Tabella 1. Criteri di Roma per la definizione di stipsi cronica funzionale. (Longstreth GF 2006¹⁵).

1. Presenza di 2 o più dei seguenti sintomi:

- Sforzo >25% evacuazioni
- Feci secche/dure >25% evacuazioni
- Sensazione di evacuazione incompleta >25% evacuazioni
- Sensazione di ostruzione/blocco anorettale >25% evacuazioni
- Necessità di manovre facilitanti >25% evacuazioni
- Numero di evacuazioni <3/settimana

2. Perdita involontaria di feci raramente presente in assenza di uso di lassativi

3. Assenza di criteri sufficienti per Sindrome dell'intestino irritabile

nica in quanto fattore di rischio o di esacerbazione di patologie associate o concomitanti. Benché non vi siano studi che abbiano esaminato accuratamente la relazione fra stipsi cronica e patologie concomitanti, esistono prove epidemiologiche e fisiopatologiche che vedono la stipsi cronica fortemente coinvolta in almeno tre circostanze:

1. aumentato rischio di cancro coloretale;
2. esacerbazione/patogenesi della malattia diverticolare;
3. esacerbazione/patogenesi della malattia emorroidaria.

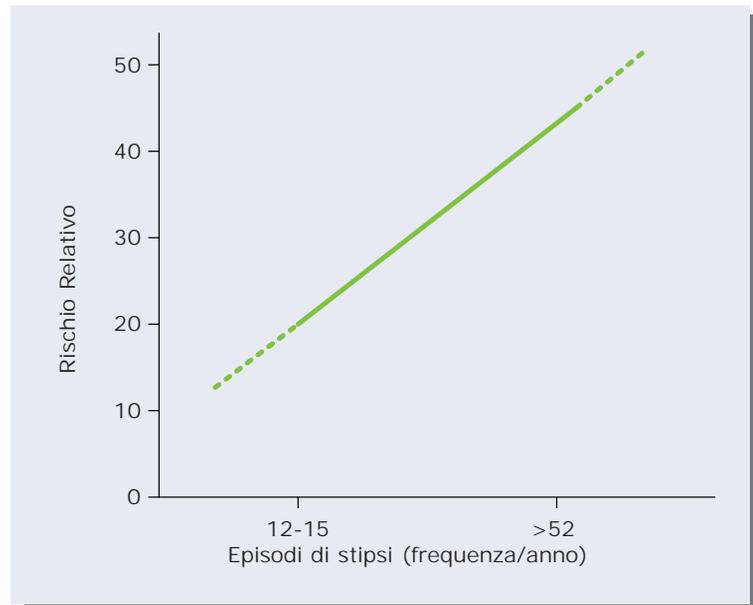
Alla luce di queste possibili relazioni, la stipsi cronica impone una maggior attenzione clinica rispetto al passato ed un più idoneo approccio diagnostico e terapeutico.

Stipsi cronica e cancro del colon-retto

Su base puramente empirica è possibile ipotizzare che il prolungato ristagno di feci nell'intestino possa aumentare il rischio di cancro coloretale in conseguenza di una aumentata produzione di sostanze oncogene provenienti da una esaltata fermentazione anaerobia (nitriti, nitrati, nitrosamine etc). Questa ipotesi è stata suffragata negli ultimi anni da studi epidemiologici e caso-controllo che hanno evidenziato l'esistenza di una relazione fra stipsi cronica e cancro del colon-retto.

Uno dei primi studi caso-controllo ad evidenziare l'esistenza di tale relazione è quello di Jacobs, effettuato su una coorte di 424 pazienti dell'area metropolitana di Seattle di entrambi i sessi (età 30-62 anni) con diagnosi di cancro coloretale²⁰. Questi pazienti sono stati comparati ad una

Figura 1. Relazione fra stipsi cronica e cancro coloretale: la parte tratteggiata è stata ottenuta per estrapolazione dei dati effettivi. L'incremento del rischio relativo (RR) risulta direttamente proporzionale agli episodi di stipsi. (Jacobs EJ 1998¹⁵).



coorte di controllo omogenea per età, sesso ed altri parametri clinici ed epidemiologici. I risultati dello studio sono riportati in figura 1.

In questo studio la stipsi era definita come "sensazione di costipazione al punto da essere costretti ad assumere qualcosa per permettere lo svuotamento" ed i pazienti sono stati stratificati in due gruppi: quelli costretti ad usare un lassativo meno di una volta a settimana e quelli costretti a fare ricorso all'uso di lassativi con frequenza settimanale o anche maggiore.

In figura 1 si può osservare l'esistenza di una relazione di tipo lineare fra episodi di costipazione e cancro coloretale, con un aumento di RR di 4.4 (95% CI = 2.1-8.9) nei pazienti che avevano una sola evacuazione settimanale rispetto a quelli con alvo regolare. Poiché in questo studio si ipotizzava che anche l'uso

del lassativo potesse di per se incrementare il rischio di cancro, i dati sono stati "aggiustati" per questo potenziale fattore di rischio, dimostrando che l'uso di lassativi era neutrale nei confronti del rischio oncogeno.

Uno studio più recente, effettuato su una popolazione giapponese di oltre 62.000 soggetti di ambo i sessi monitorati per quasi 8 anni, ha rilevato una associazione altrettanto forte²¹. Durante il periodo di follow-up sono stati registrati 649 casi di cancro coloretale. La presenza di stipsi cronica severa (< 1 evacuazione/settimana) si associava ad aumentato rischio di carcinoma coloretale (RR = 2.47 95% CI= 1.01-6.01) rispetto ai soggetti con alvo regolare (> 6 evacuazioni/settimana). Anche in questo caso non è stata registrata alcuna relazione fra uso regolare di lassativi e rischio di cancro coloretale. E'

interessante però notare che questi dati sono risultati statisticamente significativi solo nel sesso femminile. Nonostante in letteratura siano riportati anche dati discordanti da quelli qui descritti, la stipsi cronica è oggi considerata un fattore di rischio per il carcinoma coloretale e le linee guida per la prevenzione di questa neoplasia prevedono misure sia comportamentali che farmacologiche volte a regolarizzare l'alvo^{22,23}.

Stipsi cronica e malattia diverticolare

I diverticoli, estroflessioni saciformi della parete del colon, sono relativamente frequenti nella popolazione generale, con tassi pari a circa il 5% intorno ai 40 anni e crescenti all'aumentare dell'età, fino ad arrivare al 50% nei pazienti over 65 anni²⁴. Per malattia diverticolare si intende sia la semplice presenza di diverticoli, anche asintomatici ed occasionalmente repertati (diverticolosi), sia la loro infiammazione (diverticolite) e/o le successive complicanze (san-

guinamento e perforazioni). Benché la patogenesi del diverticolo non sia completamente nota, è stato ipotizzato che esso sia conseguenza di una dieta povera di fibre, e quindi di feci poco voluminose e secche, che necessitano di maggiore pressione peristaltica per attraversare il colon, e che tale pressione si scarichi sulla parete inducendo il cedimento della stessa in loci di minore resistenza (figura 2). Tale ipotesi è stata postulata per la prima volta alla fine degli anni '60 ed è stata successivamente suffragata da studi di manometria²⁵⁻²⁸.

L'assoluta necessità di mantenere un alvo regolare nei soggetti con diagnosi di malattia diverticolare è espressamente indicata dalle linee guida della World Gastroenterology Organisation e costituisce parte integrante di qualunque piano terapeutico²⁹.

Stipsi cronica e malattia emorroidaria

La malattia emorroidaria (ME) presenta una prevalenza nella popolazione generale

pari a circa il 4.5%, con un picco quasi doppio nei soggetti con età compresa fra 45 e 65 anni³⁰. Questi dati corrispondono a circa 2.5 milioni di persone affette in Italia, con ingenti costi per il servizio sanitario. I fattori di rischio ed i meccanismi fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo della ME non sono ancora del tutto noti e la relazione con la stipsi cronica è tuttora incerta. Tuttavia, negli ultimi anni studi ben disegnati e condotti su campioni numericamente adeguati, hanno rafforzato l'ipotesi che la stipsi cronica sia un fattore di rischio significativo tanto nella patogenesi quanto nell'esacerbazione della sintomatologia emorroidaria che, a sua volta, si comporta come un trigger psicologico sulla riduzione del ritmo intestinale. In uno studio caso-controllo volto a identificare le comorbidità che più frequentemente si associavano a ME, una popolazione di 96.314 pazienti è stata comparata ad analogo popolazione di controllo, evidenziando che la stipsi cronica aumentava il rischio di ME del 48% rispetto ai pazienti con alvo regolare³¹ (tabella 2).

In un altro studio caso-controllo, le crisi emorroidarie erano 4 volte più frequenti nei pazienti con stipsi cronica (OR = 3.93) rispetto ai controlli, fattore di rischio più forte dell'abuso di alcool (OR = 1.99) e della sedentarietà (OR = 2.79), noti trigger di esacerbazione³². La relazione fra stipsi cronica e ME appare assai evidente nell'ultimo periodo della gravidanza, dove entrambe le condizioni coesistono e si rafforzano a vicenda³³.

Figura 2. Patogenesi della malattia diverticolare.

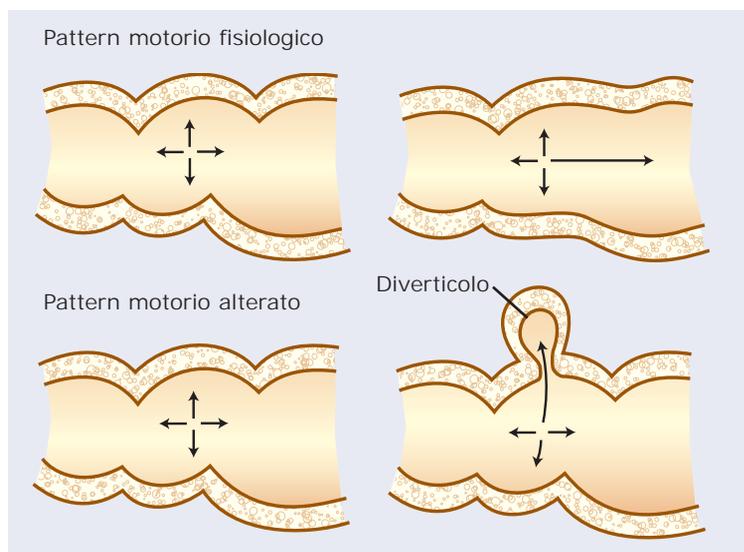


Tabella 2. Condizioni più frequentemente associate alla ME. (Delcò F 1998³¹).

Condizione	OR*
Malattie spinali (tetraplegie etc)	1.17
Malattie caratterizzate da alvo diarroico (IBS, etc)	1.30
Malattie caratterizzate da stipsi cronica (ipotiroidismo etc)	1.48
Patologie a carico del distretto anorettale (stenosi, fistole etc)	4.71

*OR = Rischio Aggiuntivo

Trattamento della stipsi

Mentre la stipsi occasionale è un problema che spesso si autorisolve nell'arco di pochi giorni, la forma cronica pone problemi diagnostici e terapeutici rilevanti. Escluse le forme secondarie o iatrogene, non rare nell'adulto e nell'anziano, per le quali andranno predisposte idonee misure di profilassi ed eventualmente rimossa la causa primaria, rimane il problema della gestione ottimale di quei pazienti per i quali la stipsi non riconosce altre cause.

Il paziente con stipsi ostinata nella stragrande maggioranza dei casi adotta varie misure *fai*

da te, quasi mai finalizzate ad una gestione cronica del problema, ma di cui il medico deve essere messo a conoscenza. In linea di massima gli obiettivi del trattamento dovrebbero essere:

1. aumentare la frequenza ad almeno 3 evacuazioni settimanali;
2. ammorbidire le feci e ridurre lo sforzo;
3. buona tollerabilità nel tempo.

Il conseguimento di tali obiettivi non è così facile. Misure dietetiche e comportamentali anche severe determinano la regolarizzazione dell'alvo in una percentuale modesta di casi. Il trattamento farmaco-

logico rimane quindi l'unica opzione e, a fronte di una lista molto ricca di farmaci capaci di indurre l'evacuazione (tabella 3), la scelta del trattamento più appropriato non è facile poiché solo poche molecole appaiono sicure, efficaci e ben tollerate nel trattamento *long-term*. Le molecole che possono vantare tali requisiti si riducono ai lassativi di volume, soggetti però a consistenti processi fermentativi, agli osmotici saccaridici, non assorbibili e poco soggetti a fermentazione, ed ai lubrificanti.

Particolare importanza riveste la terapia della stipsi nell'anziano, sia per la frequenza con

Tabella 3. Classificazione dei principali farmaci usati nella trattamento della stipsi.

Idrofili (di volume)	Osmotici		Stimolanti (di contatto)	Altri
	Ionici	Saccaridici		
<ul style="list-style-type: none"> • Fibre alimentari (crusca) • Psyllium • Metilcellululosa • Policarbofil 	<ul style="list-style-type: none"> • Magnesio -citrato -solfato -idrossido • Sodio -solfato -fosfato 	<ul style="list-style-type: none"> • Lattulosio • Sorbitolo • Polietilen glicole 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenoftaleina • Bisacodile • Sodio picosolfato • Cascara • Senna 	<ul style="list-style-type: none"> • Lubrificanti -olio di paraffina • Agenti neuromuscolari • Agonisti colinergici -betanecolo -neostigmina • Agonisti 5HT4 -tegaserod -prucalopride • Procinetici -clebopride -domperidone -levosulpiride • Probiotici e prebiotici

cui si presenta (circa il 40% dei soggetti oltre i 65 anni riferisce stipsi), sia per la consueta presenza di comorbidità. Gli anziani, infatti, per immobilità, debolezza dei muscoli perineali, alimentazione inappropriata e politerapie, sono sicuramente i più interessati da questa condizione. In tale categoria di pazienti l'intervento terapeutico è particolarmente delicato, ed è necessario sempre privilegiare l'approccio non farmacologico: idratazione e più fibre nella dieta.

La frequenza della stipsi e gli ingenti costi di gestione per la spesa sanitaria, la scarsa qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti, il suo potenziale ruolo come fattore di rischio per patologie più serie e, infine, il non semplice approccio terapeutico hanno reso e rendono particolarmente vivace la ricerca farmacologica in questo settore allo scopo di

migliorare sempre più l'efficacia delle preparazioni in commercio e soprattutto di ridurre al minimo l'insorgenza di effetti collaterali, specie nei trattamenti long-term.

La combinazione lattulosio-olio di paraffina

Sulla base di queste considerazioni è stata recentemente introdotta una formulazione in pasta aromatizzata, contenente lattulosio alla concentrazione del 35% (35 g per 100 g di prodotto) più paraffina liquida alla concentrazione del 42.9%, più paraffina bianca soffice (21.4%). La confezione è dotata di un cucchiaino dosatore da 5 ml, contenente quindi 1.75 g di lattulosio, 2.15 g di paraffina liquida e 1.07 g di paraffina bianca soffice. L'associazione con l'olio di paraffina ha consentito di ridurre sensibilmente le concentrazioni di lattulosio rispetto

alla monoterapia con questo disaccaride, a tutto vantaggio della compliance (minore fermentazione e distensione addominale).

Sia il lattulosio che l'olio di paraffina vengono utilizzati da decenni in milioni di pazienti e rappresentano farmaci di scelta nel trattamento della stipsi cronica dell'adulto (lattulosio) o del neonato/bambino (olio di paraffina). In particolare l'olio di paraffina, utilizzato a partire dal 1913 al Guy's Hospital nella *stasi intestinale cronica*, è tuttora considerato trattamento di elezione nella stipsi del neonato dalle linee guida della North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN)^{34,35}.

L'associazione di entrambi i principi attivi nella stessa preparazione è innovativa e potrebbe costituire una reale opportunità nella gestione del paziente con forme croniche

Tabella 4. Impiego elettivo dell'associazione lattulosio/olio di paraffina.

Stipsi occasionale	Stipsi cronica
<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti temporaneamente allettati • Forme post-gravidiche • Cicli di farmaci agenti sulla motilità • Stress associato a variazioni dello stile di vita • Forme post-chirurgiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie neuro muscolari <ul style="list-style-type: none"> -morbo di Parkinson -sclerosi multipla -neuropatia autonoma -paraplegie -sclerodermia -distrofia miotonica -amiloidosi • Malattie metaboliche <ul style="list-style-type: none"> -diabete mellito -iperparatiroidismo -ipotiroidismo -uremia • Alterazioni anatomico-funzionali del colon-retto <ul style="list-style-type: none"> -emorroidi -diverticoli -prolasso rettale/rettocele -colon irritabile

di stipsi o in quelle forme protratte correlate a situazioni cliniche contingenti (tabella 4). Come per tutti i lassativi vige l'obbligo di un utilizzo parsimonioso e di breve durata, ma numerosi studi con entrambi i principi attivi condotti per periodi molto lunghi (> 3 settimane) ne hanno verificato la sicurezza e la tollerabilità^{36,37}. Benché sia riportato aumentato rischio di malassorbimento delle vitamine li-

posolubili, ed i pazienti in trattamento protratto vanno monitorati in tal senso, sono stati riportati casi di bambini trattati anche per anni con paraffina liquida senza alcuna riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di vitamine³⁸.

I maggiori benefici derivanti dall'aggiunta di olio di paraffina al lattulosio si dovrebbero osservare soprattutto nei pazienti con sintomi da sfor-

zo o con emissione dolorosa a causa di feci dure e/o di concomitante patologia emorroidaria o di ragadi anali. L'associazione consente, infatti, di ricercare il giusto equilibrio fra feci adeguatamente morbide ed oleose, che richiedono quindi una bassa forza espulsiva, senza arrivare a feci liquide o ad episodi diarroici, uno degli inconvenienti più frequenti dei trattamenti protratti con lassativi. **T.M.**

Bibliografia

1. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, *et al.* An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics and predictors of health care. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3131-3137.
2. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, *et al.* Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1521-1528.
3. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, *et al.* Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008; 8:5-11.
4. Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989; 34:606-611.
5. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, *et al.* Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992; 33:818-824.
6. Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR. Clinical epidemiology of chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:525-536.
7. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, *et al.* Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:273-279.
8. Schiller LR. The therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:749-763.
9. Bracci F, Badiali D, Pezzotti P, *et al.* Chronic constipation in hemiplegic patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3967-3972.
10. Dronev J, Ross J, Gretton S, *et al.* Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008; 16:453-459.
11. Thorpe DM. Management of opioid-induced constipation. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:237-240.
12. Max EK, Hernandez JJ, Sturpe DA, *et al.* Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of Medicare beneficiaries. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5:129-136.
13. Wald A. Constipation and constipation syndromes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Modern Clinician's Guide* 2005; 443-451.
14. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, *et al.* Functional bowel disease and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45:43-47.
15. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, *et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.
16. Bassotti G, Crowell MD, Whitehead WE. Contractile activity of the human colon: lessons from 24 hour studies. *Gut* 1993; 34:129-133.
17. Snape WJ Jr. Role of colonic motility in guiding therapy in patients with constipation. *Dig Dis* 1997; 15 (Suppl 1):104-111.
18. Sagar PM, Pemberton JH. Anorectal function and pelvic floor. Relevance of continence, incontinence and constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 163-182.
19. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, *et al.* The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:227-236.
20. Jacobs EJ, White E. Constipation, laxative use, and colon cancer among middle-aged adults. *Epidemiology* 1998; 9:385-391.
21. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, *et al.* Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004; 90:1397-401.
22. American Gastroenterological Association. Medical position statement: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *American College of Gastroenterology. Gastroenterology* 2000; 118:1233-1234.
23. Engstrom PF, Benson AB 3rd, Chen YJ, *et al.*; National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3:468-491.
24. Anderson DN, Driver CP, Davidson AI, *et al.* Diverticular disease in patients under 50 years of age. *J R Coll Surg Edinb*

- 1997;42:102-104.
25. **Painter NS, Burkitt DP.** Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3-21.
 26. **Painter NS.** The cause of diverticular disease of the colon, its symptoms and complications: review and hypothesis. *J R Col Surg Edinb* 1985; 30:118-122.
 27. **Bassotti G, Chistolini F, Morelli A.** Pathophysiological aspects of diverticular disease of colon and role of large bowel motility. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2140-2142.
 28. **Bassotti G, Battaglia E, De Roberto G, et al.** Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:248-53.
 29. **www.worldgastroenterology.org.** Accessed April 21, 2008.
 30. **Johanson JF, Sonnenberg A.** The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990; 98:380-386.
 31. **Delcò F, Sonnenberg A.** Associations between hemorrhoids and other diagnoses. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1534-1541.
 32. **Pigot F, Siproudhis L, Allaert FA.** Risk factors associated with hemorrhoidal symptoms in specialized consultation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29:1270-1274.
 33. **Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, et al.** Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:1351-1357.
 34. **Lane WA.** Chronic intestinal stasis. *Practitioner* 1914: 301-333.
 35. **Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, et al.** Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:612-626.
 36. **Kinnunen O, Winblad I, Koistinen P et al.** Safety and efficacy of a bulk lavative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. *Pharmacology* 1993; 47:253-255.
 37. **Passmore AP, Wilson-Davies K, Stocker C, et al.** Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993; 307:769-771.
 38. **Ballantine TVM, Zeigler D, Greeche CP, et al.** The effect of mineral oil on fat-soluble vitamin levels. *JPEN* 1986; 10:18-19.

TRANSITOL

lattulosio + paraffina

paraffina

lattulosio

Un nuovo modo
di trattare la STIPSI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Transitol, pasta per uso orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di pasta per uso orale contengono lattuloso 35,00 g, paraffina liquida 42,91 g, paraffina bianca soffice 21,45 g. Un cucchiaino dosatore (5 ml) contiene lattuloso 1,75 g, paraffina liquida 2,15 g, paraffina bianca soffice 1,07 g. *Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.*

3. FORMA FARMACEUTICA

Pasta per uso orale.

Pasta lucida, di colore da giallo a giallo-arancione, opaca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della stitichezza negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale. Riservato agli adulti. Per la somministrazione, viene usato un cucchiaino dosatore. La dose giornaliera raccomandata è da 5 a 15 ml (da 1 a 3 cucchiaini dosatori), in somministrazione unica alla sera. La dose non deve essere assunta in posizione supina o subito prima di andare a letto (vedere paragrafo 4.4). La posologia deve essere adattata secondo le esigenze individuali, in funzione della risposta ottenuta. La durata del trattamento è limitata a 8 giorni. In caso si manifesti diarrea, la posologia deve essere ridotta. Se la diarrea persiste, il trattamento con Transitol deve essere sospeso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti. Patologie organiche infiammatorie dell'intestino (retocolite ulcerosa, morbo di Crohn), megacolon tossico, ostruzione gastrointestinale o sindromi subocclusive, perforazioni digestive o rischio di perforazioni digestive, sindromi dolorose addominali di origine non accertata.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Non è raccomandato l'uso prolungato (per più di 8 giorni) per il trattamento della stitichezza, senza consiglio medico. Questo trattamento non è indicato per i bambini, in quanto non sono stati condotti studi in questa popolazione. L'uso di questo prodotto deve essere evitato in pazienti a rischio di fenilchetonuria, a causa della presenza di aspartame (E 591). Poiché la diarrea provocata dal lattuloso può comportare squilibrio elettrolitico, usare con cautela in pazienti predisposti a disturbi elettrolitici (per esempio, pazienti con insufficienza renale o epatica, o pazienti in trattamento concomitante con diuretici). L'olio di paraffina va somministrato con attenzione ai soggetti costretti in posizione supina o ai pazienti con difficoltà di deglutizione al fine di evitare il rischio di inalazione bronchiale e polmonite lipoidea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso prolungato può ridurre l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) a causa dell'olio di paraffina contenuto nel medicinale.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: In base ai dati disponibili, è preferibile, per motivi di sicurezza, evitare l'uso di Transitol in gravidanza. Durante la somministrazione dell'olio di paraffina, l'assorbimento materno delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) potrebbe ridursi ed esiste un rischio potenziale di sanguinamento per il neonato. Per quanto riguarda il lattuloso: nonostante siano disponibili solo pochi dati clinici pubblicati, l'uso esteso del lattuloso è rassicurante. Studi animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Per quanto riguarda l'olio di paraffina: non sono disponibili dati clinici o nell'animale. *Allattamento:* A causa delle proprietà farmacocinetiche, i principi attivi non vengono assorbiti dal tratto intestinale. L'allattamento è consentito quando la madre assume questo medicinale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Flatulenza, feci semiliquide. Questi fenomeni possono comparire all'inizio del trattamento ma scompaiono con l'aggiustamento del dosaggio. Prurito, dolore anale e moderata perdita di peso. L'uso di olio di paraffina può indurre perdite rettali oleose e talvolta irritazione peri-anale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomo: diarrea. *Trattamento:* interruzione del trattamento o riduzione della dose. La perdita estensiva di liquidi causata da diarrea o vomito può richiedere la correzione del quadro elettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: lassativo ad azione osmotica: lattuloso, associazioni. Codice ATC: A06AD61

Questo medicinale è un lassativo a duplice meccanismo d'azione: - Il lattuloso aumenta il contenuto di acqua e il volume del contenuto del colon per effetto osmotico.

- L'olio di paraffina è un lassativo ad effetto meccanico che agisce lubrificando il contenuto del colon e ammorbidendo le feci. L'azione si esplica entro 6-8 ore dalla somministrazione orale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il lattuloso, un disaccaride di sintesi, attraversa la parte superiore del tratto gastrointestinale senza essere modificato né assorbito. Nel colon, sotto l'effetto della flora locale saccarolitica, è trasformato in acidi organici (lattico ed acetico), che sono escreti con le feci. L'olio di paraffina non è assorbito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto, dopo somministrazione ripetuta di Transitol per via orale per 28 giorni a dosi corrispondenti a 10 volte la dose massima giornaliera nell'uomo, non si sono osservate sintomatologie o anomalie negli organi principali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aspartame (E 591)

Colesterolo

Acido lattico

Bixina essenza

Mandarino essenza

Limone essenza

Arancia dolce essenza

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Dopo la prima apertura: 4 settimane

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vasetto bianco in polipropilene da 150 g con tappo a vite bianco, in HDPE con anello anti-contraffazione, contenuto in scatola di cartone. Include un cucchiaino dosatore da 5 ml in polistirene (marcato CE).

6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmasearch Ltd.

IDA Industrial Estate

Dublin Road

Loughrea, Co. Galway - IRELAND

Rappresentante e concessionaria per l'Italia

Therabel GiEnne Pharma SpA - Via Lorenteggio 270/A- 20152 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037090014/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO