

Moderni orientamenti nel trattamento medico della malattia diverticolare sintomatica

N. IERFONE, A. DI FULVIO, S. PONTONE, P. TERZAKIS, G. MARTINO E P. PONTONE

RIASSUNTO: Moderni orientamenti nel trattamento medico della malattia diverticolare sintomatica.

N. IERFONE, A. DI FULVIO, S. PONTONE, P. TERZAKIS
G. MARTINO E P. PONTONE

Gli Autori riportano la loro esperienza sull'uso di un antibiotico e di un antinfiammatorio per il trattamento della malattia diverticolare sintomatica.

Si conferma l'osservazione di altri Autori della maggiore efficacia di questo nuovo approccio terapeutico rispetto al tradizionale trattamento con antibiotici.

SUMMARY: Modern indications on the medical treatment of symptomatic diverticular disease.

N. IERFONE, A. DI FULVIO, S. PONTONE, P. TERZAKIS
G. MARTINO E P. PONTONE

Authors refer about their experience on treatment of symptomatic diverticular disease both with antibiotic and antinflammatory drugs.

They confirm the observation of other Authors on effectiveness of this new therapeutic approach versus traditional antibiotic therapy.

KEY WORDS: Malattia diverticolare - Rifaximina - Mesalazina.
Diverticular disease - Rifaximin - Mesalazina.

Premessa

La malattia diverticolare del colon è una patologia molto frequente nei paesi industrializzati e la sua prevalenza aumenta con l'età, interessando quasi il 50% della popolazione sopra i 60 anni. Peraltro, la denominazione 'malattia' sembrerebbe inopportuna, in quanto la maggior parte delle persone affette non ha alcuna sintomatologia. Solo il 20% dei pazienti manifesta sintomatologia clinica con possibile comparsa delle complicanze che caratterizzano il decorso della malattia (16).

In base ai risultati emersi dalle ricerche sperimentali e dai trials clinici, viene considerato rilevante nell'avviare il processo diverticolitico, e nel condizionarne gli esiti, lo squilibrio che si genera nella mucosa diverticolare tra citochine con funzioni proinfiammatorie (IL-1, TNF) e citochine antinfiammatorie (IL-1ra IL-4, IL-10, IL-11) ed un secondario incremento della sintesi intramucosale di NO (5).

Appare pertanto ipotizzabile in tali condizioni l'impiego di farmaci antinfiammatori, quali i derivati

dell'acido aminosalicilico, la cui efficacia terapeutica, ben conosciuta nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, sembra dipendere principalmente dall'inibizione di enzimi chiave per la cascata infiammatoria (ciclossigenasi, trombassano-sintetasi, PAF-sintetasi) e per la produzione di interleuchina-1 e di radicali liberi, oltre che dall'intrinseca attività antiossidante (17-19).

In base a tali presupposti, è stato condotto uno studio clinico inteso a valutare, mediante un follow-up biennale, l'efficacia della mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) nella prevenzione delle recidive sintomatiche di entità lieve-moderata e delle complicanze maggiori della malattia diverticolare.

Casistica personale

Nel periodo gennaio-giugno 2002, presso l'Unità Operativa Complessa di Diagnostica e Terapia Endoscopica diretta dal Prof. Paolo Pontone, del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, sono giunti alla nostra osservazione 40 pazienti (M/F 24/16; età media 63.2 anni, range 52-79) affetti da malattia diverticolare sintomatica: dolori addominali e leucocitosi con aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, α -1 glico-proteina acida) e/o febbre, eventualmente in associazione a modificazioni dell'alvo ed a distensione addominale. La diagnosi è stata accertata mediante esame endoscopico. La presenza di complicanze maggiori (emorragia massiva, ascesso paracolic, fistolizzazione, occlusione intestinale, peritonite) è stata valutata

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Unità Operativa Complessa di Diagnostica e Terapia Endoscopica
(Direttore: Prof. Paolo Pontone)

mediante indagini quali la Rx diretta dell'addome, il clisma opaco, l'ecotomografia addominale, la TC addominale e le analisi di laboratorio. Abbiamo escluso dal nostro studio pazienti che erano stati sottoposti a terapia antibiotica nelle due settimane precedenti, che presentavano ulcera peptica in atto (o pregressa), cirrosi epatica, insufficienza renale cronica, allergia ai salicilati e complicanze maggiori della malattia diverticolare.

L'intensità dei sintomi è stata classificata con una scala quantitativa da 0 a 4 (0: assenza dei sintomi, 1: sintomatologia scarsa, 2: sintomatologia lieve, 3: sintomatologia moderata, 4: sintomatologia grave). Allo stesso tempo la regolarità dell'alvo è stata classificata secondo una scala quantitativa da 0 a 4 (0: assenza di anomalie di evacuazione, 1: alternanze occasionali con costipazione, 2: alternanze recidivanti con costipazione, 3: alternanze persistenti e con episodi subocclusivi occasionali, 4: alternanze persistenti con episodi subocclusivi ricorrenti).

Dopo adeguato consenso informato, abbiamo suddiviso i pazienti casualmente in due differenti gruppi, A e B. All'arruolamento la composizione dei due gruppi appariva omogenea oltre che per età media e sesso, anche per prevalenza di fumatori (55% A, 55% B), di forti bevitori (10% A, 10% B), di pazienti affetti da diabete mellito (20% A, 20% B) o da litiasi biliare (30% A, 25% B) (Tab. 1).

Nel primo gruppo (gruppo A) i pazienti erano sottoposti a trattamento con rifaximina 400 mg x 2/die più mesalazina 800 mg x 2/die per 7 giorni al mese. Nel secondo gruppo (gruppo B) i pazienti sono stati sottoposti a trattamento con la sola rifaximina 400 mg x 2/die per 7 giorni al mese. Ai pazienti non è stato prescritto nessun regime dietetico, salvo la controindicazione ad un eccessivo introito di fibre alimentari non digeribili.

Previo inquadramento anamnestico e clinico generale di ciascun soggetto, lo schema dello studio prevedeva un follow-up della durata di 24 mesi, con indagini clinico-laboratoristiche (visita generale; esame emocromocitometrico completo di formula leucocitaria e conteggio piastrinico, creatininemia, VES; ricerca sangue occulto fecale e coprocultura), mensili nei primi tre mesi dalla manifestazione flogistica acuta e, quindi, trimestrali, oltre che ad

TABELLA 1- INFORMAZIONI DEMOGRAFICHE E CLINICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

	Gruppi	
	A	B
Sesso (M/F)	12/8	12/8
Età media (anni)	65,3	61,1
Diverticolite		
- sigma	16	15
- colon discendente	4	5
Due episodi di diverticolite nell'anno precedente	18	19
Più di due episodi di diverticolite nell'anno precedente	2	1

*Gruppo A: mesalazina più rifaximina, Gruppo B: rifaximina.

una pancoloscopia annuale (Tab. 2). L'indagine endoscopica era ripetuta in caso di persistente riscontro della presenza di sangue occulto nelle feci (controllo settimanale risultato positivo per tre volte consecutive) ed eventualmente associata ad esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), nel tentativo di identificare la sede dell'emorragia.

Tutti i pazienti dovevano tenere un diario personale con indicazione della frequenza settimanale delle evacuazioni e della possi-

bile comparsa di dolori addominali, distensione addominale gassosa associata o meno a febbre, oltre che di eventuali altri sintomi o effetti collaterali della terapia. La ricorrenza della diverticolite era valutata in base all'osservazione clinica (recidiva o nuovo episodio di dolore addominale e d'alternanze dell'alvo, insorgenza di febbre) ed endoscopica (mucosa infiammata e/o presenza di stenosi associata a diverticolosi del colon). L'interpretazione statistica dei dati è stata effettuata mediante i test del chi-quadro ed il confronto tra gruppi circa la probabilità di incorrere in recidive sintomatiche e/o in fenomeni emorragici è stata calcolata con il metodo attuariale di Kaplan-Meier.

TABELLA 2: ASPETTI ENDOSCOPICI DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO IN ENTRATA

	Gruppi	
	A	B
Mucosa infiammata con edema	14	16
Stenosi moderata	3	3
Stenosi serrata	3	1

*Gruppo A: mesalazina più rifaximina, Gruppo B: rifaximina.

Risultati

Alla fine del follow-up (giugno 2004), tutti i 40 pazienti hanno presentato un miglioramento della sintomatologia. Nel gruppo A abbiamo avuto 2 pazienti con dolore epigastrico di breve durata, come unico effetto collaterale del farmaco. Anche se tutti i parametri valutati erano significativamente migliorati nell'arco di tre mesi in entrambi i gruppi, il miglioramento è stato significativamente più consistente nel gruppo A.

Le figure 1 e 2 mostrano, infatti, il cambiamento della sintomatologia durante lo studio. L'associazione della rifaximina con la mesalazina era significativamente più soddisfacente che la sola rifaximina nell'ottenimento della risoluzione sintomatologica nei pazienti con attacchi ricorrenti di diverticolite. In realtà, i pazienti liberi da sintomatologia erano 8 (40%) nel gruppo A e 4 (20%) nel gruppo B al 3° mese ($p < 0.005$), 13 (65%) vs 6 (30%) al 6° mese ($p < 0.001$), 15 (75%) vs 8 (40%) al 9° mese ($p < 0.0001$) e 17 (85%) vs 9 (45%) al 12° mese ($p < 0.0005$). Anche per i disturbi dell'evacuazione l'associazione della mesalazina con la rifaximina era significativamente più soddisfacente. In realtà, i pazienti senza modificazioni dell'alvo erano 7 (35%) nel gruppo A e 4 (20%) nel gruppo B al 3° mese ($p < 0.005$), 11 (55%) vs 6 (30%) al 6° mese ($p < 0.001$), 13 (65%) vs 9 (45%) al 9° mese ($p < 0.001$) e 16 (80%) vs 12 (60%) al 12° mese ($p < 0.001$). Due pazienti del gruppo B hanno mostrato persistenza nei sintomi severi con alterazioni dell'evacuazione e stenosi moderata del colon. Questi reperti erano presenti all'arruolamento e

sono rimasti tali durante tutto il periodo del follow-up.

I parametri di laboratorio sono tornati nella norma dopo il trattamento mostrando, peraltro, livelli inferiori nel gruppo A (Tabb. 3 e 4).

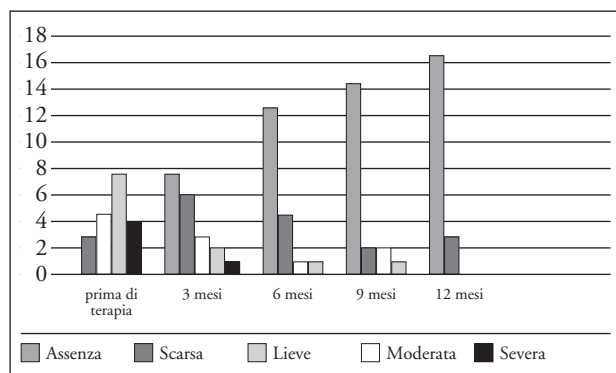


Fig. 1 - Sintomatologia prima e dopo il trattamento con rifaximina e mesalazina (Gruppo A).

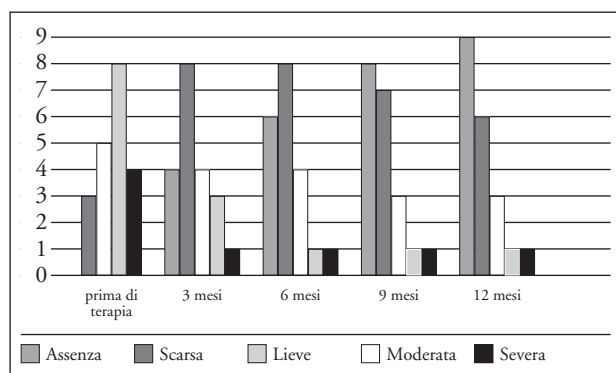


Fig. 2 - Sintomatologia prima e dopo il trattamento con rifaximina (Gruppo B).

Conclusioni

Il decorso clinico della malattia diverticolare può essere complicato dall'insorgenza di un attacco diverticolitico, che può essere trattato con appropriata terapia medica. Diversi studi hanno evidenziato l'efficacia della rifaximina nel trattamento della stenosi post-diverticolitica del colon, quando ad essa viene associato l'uso di lattobacilli (13, 17-19). In ogni modo, la diverticolite può essere meglio controllata con l'uso contemporaneo di una terapia "specificata"

per le complicanze infiammatorie, che sono provocate dall'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF) e dalla contemporanea diminuita produzione di quelle anti-infiammatorie (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11), processo nel quale anche l'ossido nitrico, sintetizzato in modo eccessivo in sede intramucosa, svolge un ruolo importante (1-6). Considerando ciò, appare razionale la somministrazione di salicilati nel trattamento degli episodi ricorrenti di diverticolite: la mesalazina, ad esempio, inibisce alcuni fattori chiave della cascata infiammatoria (ciclossigenasi, trombossano-sintetasi, PAF-sintetasi), la produzione di IL-1 e di radicali liberi e, inoltre, ha un'attività antiossidante intrinseca.

L'effetto terapeutico della mesalazina nella malattia diverticolare sintomatica è ben dimostrato dal nostro studio, in cui i pazienti del gruppo trattato con l'aggiunta di questo farmaco (gruppo A) hanno mostrato maggiori probabilità di rimanere liberi da recidiva sintomatica ($p=0.0005$) e da fenomeni microemorragici ($p=0.001$). Inoltre, anche la durata del dolore addominale da diverticolite acuta risulta essere più breve.

Alla luce di questi risultati, possiamo considerare che i pazienti con episodi ricorrenti di diverticolite acuta (pazienti ad alto rischio di complicanze) possono effettivamente trarre vantaggio dall'effetto sinergico di un antibiotico e di un farmaco antinfiammatorio per ridurre la durata dei sintomi, migliorare le condizioni dell'alvo e ripristinare la regolarità del lume del colon più velocemente che con l'utilizzo della rifaximina da sola (8, 9, 17-19).

In effetti, i risultati ottenuti in questo studio confermano tale azione sinergica di questi due tipi di farmaci. La rifaximina agirebbe eliminando la microflora intestinale e la mesalazina riducendo gli effetti della cascata infiammatoria. Questi risultati sembrano assai interessanti, poiché è molto importante ottenere una risoluzione rapida della flogosi durante un attacco di diverticolite acuta, prevenendo così le possibili recidive. In realtà episodi ricorrenti di diverticolite acuta possono dar luogo allo sviluppo di fibrosi progressiva e conseguenziale restringimento del lume del colon (4, 7, 10, 11). In questi casi, l'ostruzione di alto grado o totale del lume può rendere necessario l'intervento chirurgico (19).

Inoltre, lo studio evidenzia chiaramente che, se la

TABELLA 3 - PARAMETRI DI LABORATORIO NEL GRUPPO A PRIMA E DOPO TRATTAMENTO.

	Prima	3°	6°	9°	12° mese
Leucocitosi (vn <7000/mm ³)	14.3±1.8	10±1.2	7.4±1.5	7.0±1.0	7.0±1.0
VES (vn 10 mm/h)	48±15	22±10	15±2	10±5	10±5
PCR (vn <3 mg/l)	43±5	15±3	8±3	5±2	3±2
α-1 glicoproteina acida (vn 40-140 g/dl)	210±10	160±6	140±8	130±10	106±10

TABELLA 4 - PARAMETRI DI LABORATORIO NEL GRUPPO B PRIMA E DOPO TRATTAMENTO.

	Prima	3°	6°	9°	12° mese
Leucocitosi (vn < 7000/mm ³)	15.3±1.2	12±10	10.0±1.3	9.0±1.0	8.0±1.2
VES (vn 10 mm/h)	52±11	32±12	22±4	18±7	16±5
PCR (vn 3 mg/l)	42±6	26±5	16±3	12±4	10±2
α-1 glicoproteina acida (vn 40-140 g/dl)	190±10	174±6	152±4	149±5	140±6

terapia combinata rifaximina e mesalazina viene iniziata precocemente, può avere risultati molto soddisfacenti anche in quei pazienti con scarsa o moderata ostruzione colica, statisticamente superiori a quelli ottenibili con l'utilizzo della sola rifaximina. È stato inoltre ipotizzato che l'associazione di un farmaco antinfiammatorio con un antibiotico può prevenire la formazione di stenosi e ridurre quindi il numero di pazienti che necessitano di trattamento chirurgico o di altre procedure invasive.

In conclusione, questo studio evidenzia chiaramente che la terapia combinata rifaximina e mesalazina è più efficace del trattamento con la sola rifaximina sia nella risoluzione della sintomatologia sia nella prevenzione degli episodi recidivanti della diverticolite (17, 18). Inoltre, grazie alle caratteristiche farmacologiche della formulazione impiegata, il trattamento si è rilevato ben tollerato e scevro da importanti effetti collaterali.

Bibliografia

- Almy TP, Howell AD. Medical Progress, Diverticular Disease of the Colon, Feb. 1980, The New England Journal of Medicine.
- Ambrosetti P, John HR, Witzig JA, Mirescu D, Mathey P, Borst F, Rohner A. Acute left colonic diverticulitis: A prospective analysis of 226 consecutive cases. *Surgery*, vol. 115, number 5.
- Bazzocchi G. Relazione dell'esperto clinico sulla documentazione di mesalazina nelle varie formulazioni. Relazione ad uso Ministeriale, Sofar S.p.A. 1994.
- Blair NP, German E. Surgical management of acute sigmoid diverticulitis, *The American Journal of Surgery* (2002), 183 525-528.
- Boulos PB. Complicated diverticulosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002, 16(4):4649-62.
- Cavallaro A, Loschiaro V, Potenza AE, Modugno P, Fabbri MC, Perelli L, Colli R. Diverticular disease: complications and treatment. *Chir. Ital.* 2002; 54(5):693-8.
- Colecchia A, Sandri L, Capodicasa S, Vestito A, Mazzella G, Staniscia T, Roda E, Festi D. Diverticular disease of the colon: new prospectives in symptom development and treatment, *World J Gastroenterol* 2003; 9(17):1385-9.
- Cunningham MA, Davis JW, Kaups KL. Medical versus Surgical Management of Diverticulitis in patients under age of 40, *The American Journal of Surgery*, 1997; vol. 174.
- Illert B, Engemann R, Thiede A. Success in treatment of complicated diverticular disease is state related. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(5):276-9.
- Kang JY, Haare J, Tinto A, Subramanian J, Ellis C, Majeed A, Melville D, Maxwell JD. Diverticular disease of the colon-on the rise: a study of hospital admission in England between 1989-1990 and 1999-2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 1;17(9):1189-93.
- McConnell EJ, Tessier DJ, Wolff BG. Population-based incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon based on gender and age, *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (8):1110-4.
- Murray CD, Emanuel AV. Medical management of diverticular disease, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16(4): 611-20.
- Papi C, Ciaco A, Koch M, Capruso L. and Diverticular Disease Study Group, Efficacy of rifaxim on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1992; 24:452-456.
- Place RJ, Simmang CL. Diverticular Disease. *Best. Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002 Feb; 16(1):135-48.
- Stabile Be. Diverticular disease of the colon. In Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL, eds. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Stamford, Conn.: Appleton and Lange, 1996, pp. 392-406.
- Stollman H, Neil F, Raskin BJ. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Am J Gastroenterol*, 94, 1999, (11).
- Trespi E, Colla C, Panizza P, Pollino MG, Venturini A, Bottani G, De Vecchi P, Matti C. Ruolo terapeutico e profilattico della mesalazina nella malattia diverticolare del crasso. *Min. Gastroenterol Dietol* 1999;45:245-52.
- Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon, *Digest Liver Dis* 2002; 34:510-5.
- Urgesi R, Cianci R, Miele L, Martino A, Cesar P, Pirozzi G, Vero V, Gasbarrini G, Cammarota G, De Lorenzo A. Diverticoli del colon. *Recenti Progressi in Medicina*, 2003; 94 (9).