- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

Recenti Prog Med 2016; 107: 309-319

La malattia diverticolare verso il 2020. Un approccio evidence-based

MAURIZIO KOCH, VIRGINIA FESTA, FRANCESCA CHIESARA, ALESSANDRA MORETTI, MARCO BIANCHI, ANGELO DEZI

Unità Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma.

Pervenuto su invito il 12 aprile 2016.

Riassunto. La malattia diverticolare (MD) del colon ha un peso crescente per le risorse del servizio sanitario in termini di ricoveri ospedalieri per complicanze, mortalità e tasso di intervento chirurgico. Questa revisione si concentra sulla storia clinica della MD e sulle attuali e future modalità che i gastroenterologi hanno o avranno per modificarla. La prevalenza della malattia aumenta con l'invecchiamento e la maggior parte delle diverticolosi sono identificate occasionalmente con colonscopia. Nella maggior parte di questi soggetti rimane asintomatica per tutta la vita e solo il 4% di essi sviluppa diverticolite. Tuttavia, tra il 4 e il 25% di chi è affetto da diverticolite presenterà una recidiva, e il 15% di essi svilupperà complicazioni. I ricoveri per diverticolite mostrano una forte crescita (+21% 2013 vs 2003, dati USA). I costi annuali totali per il ricovero in ospedale per MD in USA sono di oltre 2,2 miliardi di dollari, e in Italia superano i 63 milioni di euro. La mortalità ospedaliera può raggiungere lo 0,5%. La diagnosi di diverticolite si basa sulla storia clinica, sui test di laboratorio e di imaging (ecografia, TAC). La diagnosi clinica ha una sensibilità del 68% e una specificità del 98% circa. Secondo una meta-analisi, le prestazioni di ecografia e TAC risultano molto elevate ("pooled" sensibilità 92-94%, specificità 90-99%; Rapporto di Verosimiglianza positivo 9,6 per ecografia e 78,4 per TAC, Rapporto di Verosimiglianza negativo rispettivamente 0,09 e 0,06). Le evidenze per prevenire le ricadute sono poche. In ogni caso, una recente meta-analisi di 6 RCT non suggerisce alcun ruolo per la mesalazina (GRADE SCALE per la evidenza 3). Antibiotici non assorbibili (rifaximina) sono stati utilizzati in due studi (un RCT e uno studio osservazionale retrospettivo). I dati provenienti dai due studi suggeriscono alcune evidenze a favore del suo uso (GRADE SCALE 1). Il numero dei pazienti inseriti nei due studi è di 291. Considerando il rischio-base di 19 recidive ogni 100 pazienti (5 anni di periodo di osservazione; dati provenienti dallo studio sulle recidive dal maggior campione di pazienti), la differenza di rischio assoluto è di meno 9 pazienti con recidiva (IC 95% -14 a +3) nel RCT e meno 14 pazienti (IC 95% -17 a -5) nello studio osservazionale. Le previsioni verso il 2020 suggeriscono un forte interesse per la valutazione del peso dei fattori di rischio per recidiva (tra cui l'aspirina e FANS) e per la identificazione della strategia migliore per ridurlo, inclusi i probiotici.

Parole chiave. Malattia diverticolare, medicina basata sulle prove, mesalazina, probiotici, rifaximina, storia naturale, studio clinico.

Diverticular disease: towards 2020. An evidence-based approach.

Summary. Diverticular disease (DD) of the colon has an increasing burden on health service resources, in terms of hospital admissions, mortality and surgery rate. We present an overview of the clinical history of DD, and of the ways that gastroenterologists have to modify it. Prevalence of the disease increases with aging. Most of diverticulosis are occasionally identified on colonscopy, and most of them remain asymptomatic for all life. Only 4% of these subjects develop diverticulitis. However, 4-25% of these patients are expected to present a second episode of diverticulitis, and 15% of them develop complications. Hospitalizations for diverticulitis and relapses of diverticulitis show strong growth (+21% 2013 vs 2003 in USA). The total annual costs for hospitalization for DD in USA are over 2,2 billion of dollars, and in Italy exceed 63 million of euros. In-hospital mortality can reach 0,5%. Diagnosis of diverticulitis is based on clinical history, lab tests and imaging (ultrasonography, CAT). Clinical diagnosis has a sensitivity of 68% and specificity around 98%. According to a meta-analysis, the performance of ultrasonograhy and CAT results very high ("pooled" sensitivity 92-94%, and specificity 90-99%; "pooled" Likelihood Ratio positive 9.6 for ultrasonography and 78.4 for CAT. Likelihood Rato negative 0.09 and 0.06 respectively). Evidences for preventing relapse are poor. Anyway, a very recent meta-analysis on 6 RCTs suggests no role for mesalazine (GRADE SCALE for evidence 3). Non absorbable antibiotics (rifaximin) have been used in two studies (one RCT, one retrospective observational). Data from the two studies suggest some evidence in favour of its use (GRADE SCALE 1). The number of admitted patients is 291. Considering a base-line risk of 19 relapses every 100 patients (5-year observation period), the absolute risk difference is minus 9 patients with relapse (CI 95% -14 a + 3) in the RCT and minus 14 patients (CI 95% -17 a -5) in the observational study. A 2020 preview suggests an exploding interest in assessing the risk factors for relapse (including aspirin and NSAIDs) and identifying the better strategy to reduce it. Further trials are requested, including the use of probiotics alone.

Key words. Clinical trial, diverticular disease, evidence-based medicine, mesalazine, natural history, probiotics, rifaximin.

Introduzione

La malattia diverticolare (MD) abbraccia una varietà di condizioni associate alla presenza di diverticoli del colon, una erniazione della mucosa del colon attraverso la tonaca muscolare.

L'attenzione sulla MD è in aumento esponenziale, e esponenzialmente crescono le pubblicazioni del settore. Questa rassegna traccerà pertanto solo una sintesi delle evidenze raccolte al 2016, e disegnerà le principali attese della ricerca in corso verso il 2020.

Essa, inoltre, non accennerà alla gestione dell'infezione acuta (terapia antibiotica o meno) o delle com-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

plicanze, né alla colite segmentaria associata a diverticolosi. Si concentrerà invece sulla diverticolite, e sul rischio di recidiva della diverticolite. È poi il caso di rivolgersi alla raccomandazioni delle società chirurgiche e alle linee-guida internazionali per un approfondimento del ruolo delle diverse procedure chirurgiche.

La revisione è frutto del team operativo sulla MD dell'Unità Complessa di Gastroenterologia dell'Ospedale San Filippo Neri di Roma, che ha aperto nel 2010, sotto la Direzione di uno degli autori, un ambulatorio dedicato alla patologia per la raccolta epidemiologica e l'impostazione di trial clinici (ambulatorio Mal. Dive., Malattia Diverticolare).

Tradizionalmente, 3 fattori sono associati alla patogenesi della MD: età, dieta e motilità intestinale. Tuttavia, negli ultimi anni la lista si è estesa a 6 fattori, con l'ingresso dei fattori genetici, dell'innervazione intestinale e del microbiota.

L'incidenza dei diverticoli si associa all'aumento dell'età: nello studio di Peery et al.[1], essa passava dal 16% dei soggetti sotto i 40 anni a oltre il 63% tra i settantenni.

Alterazioni del tessuto connettivo, come un aumento del cross-linking delle fibrille collagene o un'espressione alterata delle metallo-proteinasi della matrice, potrebbero contribuire ad aumentare la comparsa di diverticoli con l'avanzare dell'età[2].

La MD è stata anche attribuita allo stile di vita dei Paesi occidentali e alla carenza di attività fisica[3]. A sostegno dell'ipotesi, gli immigrati da Paesi con bassa incidenza raggiungono la prevalenza di MD del Paese di adozione[4]. Sono molti gli studi che correlano l'elevata prevalenza con basso consumo di frutta e verdura[5,6]. Una voce discordante viene da uno studio cross-sectional, più recente ma esposto a seri problemi metodologici[1].

I disordini della motilità intestinale sono stati segnalati da classici studi del gruppo di Painter nel 1964[7]. Ci sono voluti altri 30 anni per dimostrare, con gli studi del gruppo italiano di Bassotti et al.[8], un eccesso della pressione peristaltica in registrazioni di lunga durata: le elevazioni pressorie risultavano peraltro associate a dolore addominale.

Sono comparsi recentemente anche fattori genetici: è molto più frequente la MD tra sindromi che interessano il tessuto connettivo, come la Marfan, la Williams-Beuren o la Ehlers-Danlos[9]. Al momento, tuttavia, non sono noti geni associati alla MD sporadica.

Ancora, i pazienti con MD presentano segni di neuropatia enterica che ricordano la displasia neuronale, causa di disturbi del pattern motorio[10]. E i pazienti con malattia diverticolare mostrano inoltre ipersensibilità viscerale sia nel retto che nel sigma[11,12].

Anche la disbiosi intestinale è stata associata alla MD. Passare da una dieta a base di carboidrati a una a base di carne induce importanti modifiche nel microbiota. È noto che la dieta tipica africana si associa a batteri che producono enzimi per la digestione della cellulosa, mentre diete a base di prodotti animali inducono la comparsa di molte *Bacteriaceae* non presenti nei soggetti africani: le implicazioni per la comparsa di MD non sono ancora comprese completamente[13].

Daniels et al.[14] hanno di recente confrontato il microbiota fecale tratto da pazienti con diverticolite con quello proveniente da soggetti controllo. Essi hanno rilevato che il rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* e la concentrazione di *Proteobacteria* erano paragonabili tra i due gruppi (p=0,20), mentre vi era una maggiore diversità per i *Proteobacteria* (p<0,00002) e tutti i *phyla* insieme (p=0,002).

Tre definizioni

Diverticolosi: la presenza di almeno un diverticolo del colon, in assenza di segni o sintomi di malattia.

Malattia diverticolare: diverticoli in presenza di sintomi, come presenza di dolore addominale attribuibile ai diverticoli, in assenza di diverticolite. Può essere acuta o cronica. L'acronimo inglese suona come Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD).

Diverticolite: l'infiammazione (peri-)diverticolare che interessa la parete dell'intestino. Può essere complicata (per lo sviluppo di complicanze come la perforazione, le fistole, l'ostruzione, il sanguinamento), oppure non complicata. Nella diverticolite non complicata la TAC o l'ecografia mostrano un ispessimento della parete del colon con stratificazione del grasso circostante (*fat stranding*).

La storia naturale

In breve, la diverticolosi è molto comune nei Paesi occidentali e la sua prevalenza aumenta con l'età. La gran parte delle diverticolosi rimane asintomatica per tutta la vita. Circa il 4% soltanto dei soggetti con diagnosi endoscopica di diverticolosi sviluppa diverticolite[15]. Tra questi pazienti il 15-30% presenta una recidiva e circa il 15% sviluppa complicazioni (v. oltre).

Tuttavia, i ricoveri per il codice DRG diverticolite senza emorragia (562.11) sono in netto aumento: nei soli USA l'aumento del tasso di ricoveri è stato del +21% rispetto al 2003, con un costo totale aggregato di 2.178.031.586 dollari e un tasso di mortalità ospedaliera dello 0,5%[16]*.

Rischio di recidiva della diverticolite

Due studi multicentrici molto ampi[18,19] suggeriscono che la recidiva dopo diverticolite non sia molto severa. Broderick-Villa[19] riporta la storia di 2366 pazienti ricoverati per diverticolite senza intervento chirurgi-

*Uno studio economico in corso di pubblicazione[17] ha stimato un costo annuale complessivo per l'Italia della malattia diverticolare di oltre € 63,5 milioni annui (costi diretti sanitari, 95% dei quali legati alle sole ospedalizzazioni).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

co nel sistema Kayser. In un periodo di follow-up di 8,9 anni la recidiva della diverticolite compariva nel 13,3% dei pazienti e solo il 3,9% presentava una seconda recidiva. Il rischio di ulteriore recidiva aumentava al 29% tra i pazienti con prima recidiva.

Lo studio italiano di Binda et al.[18] riporta il follow-up di 320 pazienti trattati con antibiotici in 17 ospedali dopo la dimissione per diverticolite. In un periodo di follow-up sovrapponibile (10,7 anni), il 25% dei pazienti presentava sintomi che richiedevano riospedalizzazione. Il rischio di intervento chirurgico saliva al 17%. Nell'analisi corretta per fattori di rischio, il rischio di recidiva era massimo tra i pazienti sotto i 50 anni e tra coloro con 3 precedenti episodi di diverticolite. Molti studi sulla recidiva sostengono che il rischio si concentri nei primi 2 anni di follow-up. Binda et al.[18] suggeriscono invece che esso perduri pressoché costante per l'intero follow-up.

La diagnosi nel 2016

Se si sospetta una diverticolite, la diagnosi si basa sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, sui test di laboratorio e sui test di immagine (ecografia, TAC, RMN).

Una storia clinica attenta, un corretto esame obiettivo, la conta dei globuli bianchi e la determinazione della VES e della proteina C reattiva sono il primo, necessario passo. Tuttavia, il loro valore diagnostico, in presenza di dolore nei quadranti sinistri dell'addome, è buono, ma non sufficiente (tabella 1). In uno studio prospettico la diagnosi clinica mostrava una sensibilità del 68% e una specificità del 98%, un Likelihood Ratio (o rapporto di verosimiglianza - LR) positivo (LR+) di 32 e un LR negativo (LR-) di 0,33[20]. L'ecografia e la TAC mostravano una sensibilità e un valore predittivo positivo del 100% e del 95%. La specificità e il valore predittivo negativo risultavano prossimi al 100%. Il LR+ era all'infinito per l'ecografia da sola o in associazione alla TAC, e di 69 per la sola TAC. Il LR- era di 0,09 per l'ecografia, di 0,05 per la TAC e di 0,00 per l'associazione delle due tecniche. Per facilitare la lettura vale forse la pena ricordare che il LR+ rappresenta il rapporto tra coloro che presentano il test positivo (essenzialmente *fat stranding*) e hanno la diverticolite, e coloro che presentano il test positivo e non hanno la diverticolite. Ancora, il LR- è il rapporto tra coloro che risultano negativi al test, pur avendo la diverticolite, e coloro che risultano negativi al test ma non hanno diverticolite.

Il valore diagnostico dell'ecografia e della TAC sta nella capacità di ciascuna tecnica di visualizzare il tessuto circostante la parete del colon, dove avviene la diverticolite. Una revisione sistematica del 2007 e una meta-analisi del 2008 suggeriscono una sensibilità "pooled" del 92-94% e una specificità del 90-99%, sovrapponibili tra eco e TAC[20,21]. La "pooled" LR+ per l'eco risultava di 9,6 per l'ecografia e di 78,4 per la TAC. La LR- risultava di 0,09 per la eco e di 0,06 per la TAC. L'analisi suggerisce una superiorità diagnostica della TAC, ma le differenze non sono significative[21,22] (tabella 2).

Il procedimento diagnostico è illustrato nelle figure 1-3: la probabilità di diverticolite al momento della visita (pre-test probability o probabilità a priori) viene corretta da un'attenta diagnosi clinica, o dall'ecografia

Tabella 1. Accuratezza diagnostica dei test per la diverticolite acuta[19].

	Sens	Spec	PPV	NPV	LR+	LR-
Diagnosi clinica	0,68	0,98	0,65	0,98	32	0,33
Ecografia	0,91	1	1	0,99	∞	0,09
TAC	0,95	0,99	0,95	0,99	69	0,06
Eco + TAC	1	1	1	1	∞	0,00

Legenda. Sens: sensibilità; Spec: specificità; PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo; LR+: likelihood ratio positivo; LR-: likelihood ratio negativo.

Tabella 2. Accuratezza dell'ecografia e della TAC per la diagnosi di diverticolite acuta: una meta-analisi. Pooled estimates e limiti di confidenza (95%CL) al 95%[20].

	Sens (95% CL)	Spec (95% CL)	LR+ (95% CL)	LR- (95% CL)
Ecografia	0,92 (0,80-0,97)	0,90 (0,82-0,95)	9,6 (5,0-18,6)	0,09 (0,04-0,23)
TAC	0,94 (0,87-0,97)	0,99 (0,90-1)	78,4 (8,7-706,6)	0,06 (0,03-0,13)

Legenda. Sens: sensibilità; Spec: specificità; PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo; LR+: likelihood ratio positivo; LR-: likelihood ratio negativo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

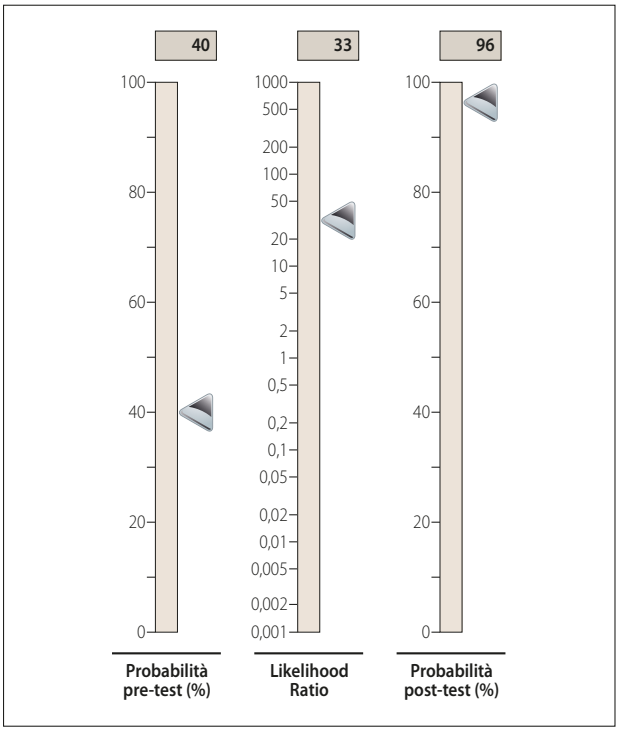


Figura 1. Il paziente si presenta con dolore alla fossa iliaca sinistra, senza febbre. Alvo ora irregolare. Non eseguiti ancora i test ematochimici (la probabilità prima di fare alcun intervento clinico potrebbe essere valutata attorno al 40%). Viene completata la storia clinica e vengono eseguiti i test ematochimici di flogosi (conta dei globuli bianchi, aumento della VES e della PCR). La storia clinica positiva (completa di esami ematochimici) ha un LR+ di 32. La probabilità di diverticolite dopo positiva storia clinica sale al 96%.
Fonte: JAMAevidence (accesso in data 10.3.2016).

Le figure sono riprodotte a colori nella versione online.

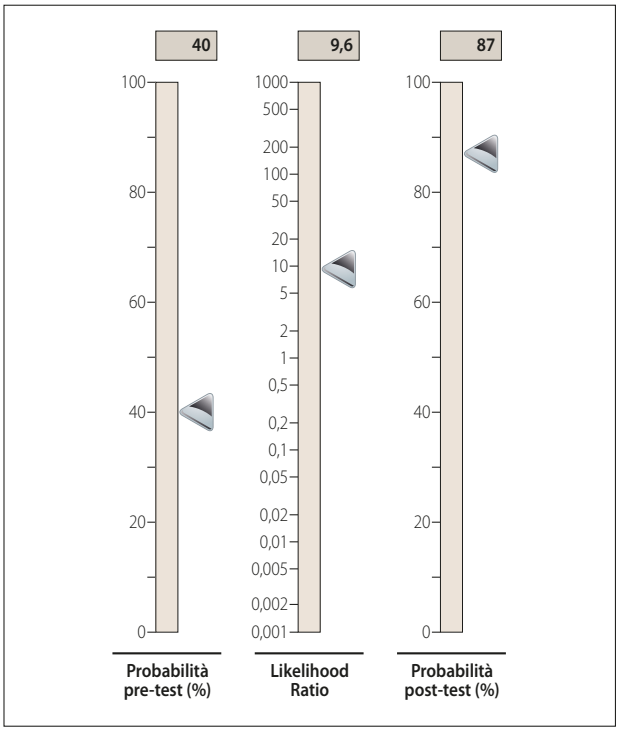


Figura 2. Il paziente si presenta con dolore alla fossa iliaca sinistra, senza febbre. Alvo ora irregolare. Non eseguiti ancora i test ematochimici (probabilità pre-test attorno al 40%). Viene eseguita una ecografia che risulta positiva (ispessimento della parete del sigma ed edema circostante, LR+ 9,6 secondo la meta-analisi). La probabilità post-test di diverticolite dopo ecografia positiva sale all'87%.
Fonte: JAMAevidence (accesso in data 10.3.2016).

(utilizzando i rispettivi LR+ e LR-). Dalla rivalutazione dopo diagnosi clinica o ecografia nasce la probabilità di diverticolite post-test (probabilità post-test). La probabilità post-test è tale da consentire la successiva decisione clinica.

Per quanto riguarda la RMN, essa presenta gli stessi vantaggi della TAC, ma gli studi sono pochi e non consentono accurati confronti. La conclusione ovvia è che l'ecografia, per i ridotti tempi di esecuzione e per il costo ridotto, è la tecnica di imaging di prima scelta.

Per ultimo occorre ricordare che la colonscopia non è indicata nella maggior parte dei casi di diverticolite, dato che gli eventi infiammatori avvengono al di fuori del lume intestinale. Esiste un solo studio sulla sicurezza della colonscopia precoce, effettuato su 86 pazienti. Lo studio è stato condotto dopo aver

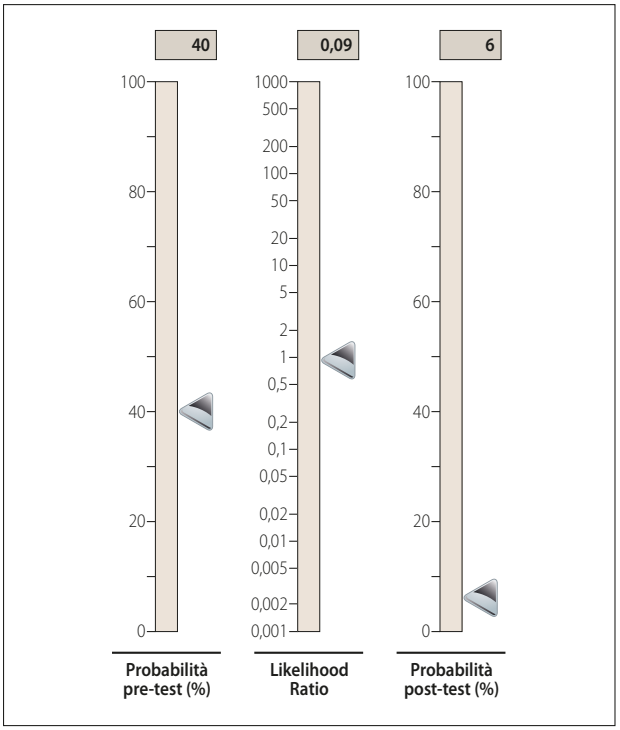


Figura 3. Il paziente si presenta con dolore alla fossa iliaca sinistra, senza febbre. Alvo ora irregolare. Non eseguiti ancora i test ematochimici (probabilità pre-test attorno al 40%). Viene eseguita una ecografia che risulta completamente negativa (LR- 0,09 secondo la meta-analisi). La probabilità post test di diverticolite dopo ecografia positiva crolla al 6%.
Fonte: JAMAevidence (accesso in data 10.3.2016).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

escluso alla TAC presenza di aria libera. La colonscopia precoce non induceva perforazione o altre complicanze, ma non conduceva ad alcun altro vantaggio diagnostico[23].

Le evidenze 2016 per la gestione della malattia diverticolare

Nei pazienti con riscontro occasionale di diverticolosi asintomatica (colonscopia di screening, ecografia o TAC) non occorre alcuna terapia specifica. Può essere raccomandata, al fine di ridurre il rischio di diverticolite, una dieta ricca in fibre, attività fisica regolare ed eventualmente calo del peso. Si tratta, peraltro, di raccomandazioni di buona pratica clinica con benefici documentati in molti ambiti.

L'evidenza degli studi sul dolore addominale cronico nella malattia diverticolare è oggetto di un'ottima revisione recente: a esso si rimanda per il ruolo dei diversi approcci terapeutici[24]. La valutazione del dolore addominale è soggetta a variabilità delle osservazioni.

Pertanto, la nostra revisione si concentrerà soprattutto sulla gestione del paziente dopo il primo episodio di diverticolite al fine di prevenire la recidiva. La recidiva di diverticolite è esito molto più "duro", ovvero misurabile, del dolore addominale, perché implica valutazione clinica, test di laboratorio e di immagine (v. sopra). Come abbiamo visto, il rischio di recidiva è molto elevato, e sale in Italia al 25% con un rischio di intervento chirurgico del 17%[18].

Mesalazina (5-ASA)

La mesalazina viene utilizzata nella malattia diverticolare per il controllo dell'infiammazione. Il meccanismo di azione della mesalazina non è stato completamente chiarito. Essa probabilmente inibisce alcuni fattori della cascata infiammatoria come la ciclo-ossigenasi, la trombossano-sintetasi e l'interleuchina-1. La mesalazina possiede una potente azione antiossidante ed è stata utilizzata, oltre che nelle IBD, nella gestione della MD, poiché l'infiammazione è rilevante nella progressione di questa malattia. Gli studi sono prevalentemente open label[25-30].

Una meta-analisi per la prevenzione della recidiva della diverticolite è stata appena effettuata dall'American Gastroenterological Association[31]. Essa si basa su 6 studi: 2 non ancora pubblicati in esteso[32,33] e 4 pubblicati[34-36]. Scopo degli studi era valutare l'uso della mesalazina nei pazienti con diverticolite non complicata e con un episodio di diverticolite nei precedenti 6-24 mesi. La maggior parte dei pazienti ammessi erano donne (50-60%) con un'età media di 55-60 anni. La mesalazina veniva somministrata a una dose da 0,8 g al giorno per cicli di 10 giorni al mese, a una dose di 4,8 g tutti i giorni. Il maggiore dei 6 studi non ha in effetti dimostrato alcun beneficio in termini di prevenzione della recidiva (studio PREVENT 1) (figura 4).

La meta-analisi mostra che la mesalazina probabilmente non riduce il rischio di recidiva (una recidiva in più a 5 anni ogni 100 pazienti, con limiti di confidenza tra -28 e + 57). La qualità delle evidenze secondo la scala GRADE risulta moderata (http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm, accesso del 10.3.2016). Anche il dolore addominale non sembra ridotto (2 pazienti in più con dolore, con limiti di confidenza da -2 a +9) (tabella 3).

Ripetendo, tuttavia, su PubMed la stringa di ricerca utilizzata, abbiamo identificato un altro lavoro: Tursi et al.[37] hanno pubblicato un trial prospettico utilizzando mesalazina alla dose di 1,5 g al giorno in cicli di 10 gg al mese per 12 mesi, oppure *Lactobacillus casei* (24 miliardi al giorno per 10 giorni al mese) oppure la combinazione dei 2 in pazienti con MD sintomatica. Era previsto un gruppo controllo con placebo. I pazienti ammessi alla randomizzazione erano 210. La diverticolite acuta non compariva in nessun paziente nel gruppo mesalazina, compariva in un paziente nel gruppo *Lactobacillus casei* e in 6 pazienti nel gruppo placebo (p=0,003). Aggiungendo questi dati alla meta-analisi, il guadagno complessivo non cambia significativamente.

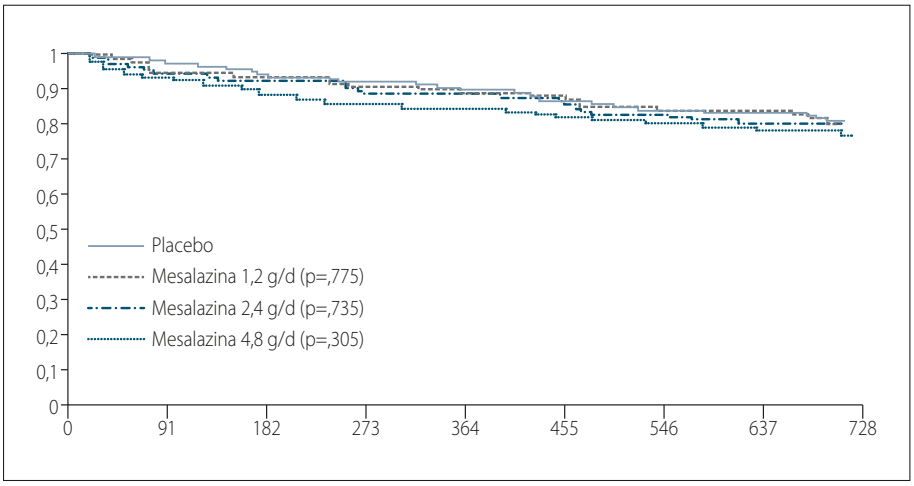


Figura 4. Il trial Prevent 1[34]: analisi Kaplan-Meier del tempo alla recidiva nei gruppi di terapia con placebo, mesalazina 1,2 g, 2,4 g e 4,8 g ogni giorno. Proporzione di pazienti con recidiva di diverticolite e tempo di recidiva in giorni.
Fonte: JAMAevidence (accesso in data 10.3.2016).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

Tabella 3. Mesalazina (5-ASA) per la prevenzione della recidiva di diverticolite: Absolute Risk Difference per 100 pazienti osservati per 5 anni.

Esito N. pazienti N. studi[ref]	Risk Ratio (95% CL)*	Absolute Risk Difference			Qualità GRADE	Conclusioni
		senza 5-ASA	con 5-ASA	Differenza (95% CL)		
Recidiva 1816 paz. 6 studi[§31-35]	1,05 (0,85-1,30)	19**	20	1 (da -3 a +6)	3+ moderata #	5-ASA probabilmente non riduce le recidive
Dolore cronico addominale 1051 paz. 2 studi[§34]	1,21 (0,82-1,80)	11	13	2 (da -2 a +9)		5-ASA probabilmente non riduce il rischio di dolore addominale cronico

Legenda:
* Risk Ratio (gruppo controllo senza 5-ASA).
** Rischio di base, calcolato sul maggior studio osservazionale[43]. Follow-up di 20.136 pazienti trattati medicalmente dopo un primo episodio di diverticolite non complicato (follow-up medio 5,5 anni), considerando costante il rischio di recidiva nel tempo.
# La maggior parte degli studi presentava un'elevata proporzione di dati mancanti. Tuttavia, un'analisi di sensibilità che comprendesse come "recidiva" i pazienti con dati carenti non ha modificato i risultati.
§ follow-up per 1-2 anni[34].

Rifaximina

La rifaximina è un analogo non sistemico della rifampicina, che inibisce la sintesi del RNA batterico, legandosi alla subunità b della RNA polimerasi. Essa è tradizionalmente considerata come un antibiotico, per uso orale, non assorbibile, che modula il microbiota intestinale.

La rifaximina è stata testata in molti trial, la gran parte in aperto, nella terapia dei sintomi della malattia diverticolare. In una recente meta-analisi[38] degli studi prospettici pubblicati, il 64% dei pazienti affetti da SUDD trattati con rifaximina risultavano a 1 anno privi di qualunque sintomo, rispetto al 35% dei pazienti trattati con placebo. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per la regressione completa dei sintomi (score zero) risultava di 3. Una sotto-analisi dei trial si concentrava sull'esito secondario di prevenzione del primo episodio di diverticolite a 1 anno, con un risultato statisticamente significativo, ma con un NNT elevato di 59.

Abbiamo trovato soltanto un trial prospettico sul rischio di recidiva dopo diverticolite con l'uso di rifaximina[39]. Si tratta di un trial multicentrico del gruppo spagnolo di Lanas sull'uso di rifaximina versus placebo in pazienti con recente episodio di diverticolite. Lo studio includeva 167 pazienti. La dose di rifaximina era di 400 mg due volte al giorno, in cicli di 7 giorni ogni mese. Il numero di recidive era di 8/77 nel gruppo rifaximina (circa 10%) e di 17/88 (19%) nel gruppo placebo. Tutti i pazienti assumevano un supplemento di fibre. Il rischio di recidiva tra i controlli (19%) corrisponde alle attese degli studi epidemiologici di settore nel medio termine. La differenza tra i due gruppi non risultava significativa (p=0,164). Il Rischio Relativo (RR) risultava di 0,54 (limiti di confidenza 0,25-1,18, non significativo al livello del 5%). Solo l'analisi multivariata con il modello di Cox mostrava recidiva statisticamente superiore tra i controlli (Hazard Ratio 2,64; limiti di confidenza 1,08-6,46). Considerando il rischio di base nella popolazione con un recente episodio di diverticolite, l'uso di rifaximina potrebbe produrre 9 recidive in meno di 5 anni ogni 100 pazienti (limiti di confidenza da -14 a +3 , non significativi). La qualità è stata valutata come "low" (AGA) (tabella 4).

Esiste un solo altro studio, a nostra conoscenza, sul rischio di recidiva di diverticolite, ed è uno studio osservazionale retrospettivo non randomizzato, pubblicato attualmente solo come abstract[40], ma sottoposto a peer review in una rivista di settore. Gli autori hanno identificato tutti i pazienti afferenti a un ambulatorio specialistico (Mal.Dive., da Malattia Diverticolare) e trattati farmacologicamente dopo un episodio di diverticolite con rifaximina o mesalazina. Sono stati ammessi 124 pazienti (età media 66 anni, 53% donne). La terapia consisteva in un ciclo di 10 giorni al mese di rifaximina (72 pazienti; 400 mg bid), o di mesalazina (52 pazienti; 2,4 g/die). Tutti i pazienti assumevano supplementi di fibra. L'end point primario era la recidiva di diverticolite, confermata con clinica, test di flogosi e imaging (TAC). Il periodo mediano di follow-up era di 15 mesi (1-50 mesi il range). Sono stati osservati 21 episodi di diverticolite nel gruppo mesalazina e 7 nel gruppo rifaximina. Le curve della sopravvivenza libera da recidiva risultavano statisticamente diverse tra i due gruppi. A 24 mesi di follow-up la proporzione cumulativa di pazienti privi di recidiva era del 95,1% nel gruppo rifaximina e del 79,8% nel gruppo mesalazina (p=0,015) (figura 5).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

Tabella 4. Rifaximina per la prevenzione della recidiva di diverticolite: Absolute Risk Difference per 100 pazienti osservati per 5 anni.

Studio[ref] N. pazienti	Risk Ratio (95% CL)*	Absolute Risk Difference			Qualità GRADE	Conclusioni
		senza rifaximina	con rifaximina	Differenza (95% CL)		
RCT[38] 167 paz.	RR# 0,54 (0,25-1,18)	19**	10	-9 (da -14 a +3)	1+ bassa*	Rifaximina probabilmente riduce le recidive
Studio osservazionale retrospettivo[39] 124[§]	HR# 0,27 (0,10-0,72)	19	5	-14 (da -17 a -5)	1+ bassa*	Rifaximina probabilmente riduce le recidive

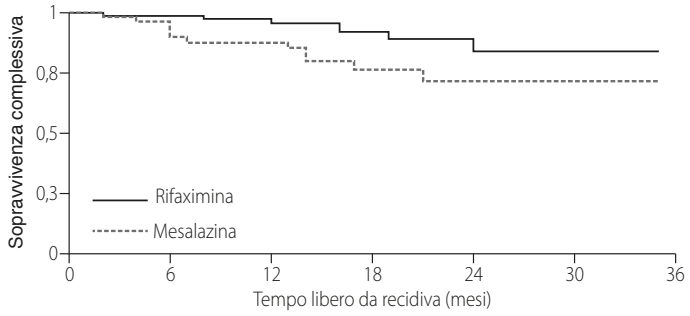
Legenda:
* Gli studi presentano una elevata proporzione di dati mancanti.
** rischio di base, calcolato sul maggior studio osservazionale[43]. Follow-up di 20.136 pazienti trattati medicalmente dopo un primo episodio di diverticolite non complicato (follow-up medio 5,5 anni), considerando costante il rischio di recidiva nel tempo.
# Risk Ratio (gruppo controllo placebo senza rifaximina); Hazard Ratio (gruppo controllo mesalazina).
[§] follow up per 1 e 2 anni.

L'analisi multivariata di Cox mostrava come la recidiva fosse significativamente associata alla terapia (rifaximina vs mesalazina, adjusted HR 0,27; limiti di confidenza 95% 0,10-0,72).

I probiotici

Vi è un solo trial, a nostra conoscenza, che valuta l'uso dei probiotici nei pazienti con storia di diverticolite (tabella 5)[41]. Nel trial, 83 pazienti assumevano una sospensione di *Escherichia coli* e *Proteus vulgaris* per 2 settimane al mese per 3 mesi dopo l'evento di diverticolite. Il gruppo controllo assumeva placebo. Entrambi i gruppi assumevano anche 15 g di fibre al giorno. Le conclusioni dello studio suggeriscono che l'uso dei probiotici potrebbe ridurre le recidive in 12 pazienti ogni 100 (limiti di confidenza 95% da -17 a +15; bassa qualità di evidenza). Lo studio è di durata limitata (3 mesi), e l'estensione al potenziale guadagno verso i 5 anni è opzione discutibile.

Va però ancora ricordato lo studio di Tursi et al.[37], di maggior durata. Si tratta come segnalato di un trial prospettico, che utilizzava mesalazina alla dose di 1,5 g al giorno in cicli di 10 gg al mese per 12 mesi, oppure *Lactobacillus casei* (24 miliardi al giorno per 10 giorni al mese) oppure la combinazione dei 2 in pazienti con malattia diverticolare sintomatica, ma senza evidenza di diverticolite. Si tratta quindi di uno studio sul primo episodio di diverticolite e non sulla recidiva. Era previsto un gruppo di controllo con placebo. I pazienti ammessi alla randomizzazione erano 210. La diverticolite acuta non compariva in nessun paziente nel gruppo mesalazina, compariva in un paziente nel gruppo *Lactobacillus casei* e in 6 pazienti nel gruppo placebo (p=0,003).



Numero a rischio

Trattamento=mesalazina	52	46	36	20	14	10	8
Trattamento=rifaximina	72	66	49	29	18	12	7

Figura 5. Lo studio retrospettivo Mal. Dive.[39]. Analisi del tempo alla recidiva nei gruppi di terapia con rifaximina 800 g al giorno o con mesalazina 2,4 g al giorno, in cicli di 10 giorni ogni mese. Proporzione di pazienti liberi da recidiva di diverticolite e tempo di recidiva in giorni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

Tabella 5. Probiotici per la prevenzione della recidiva di diverticolite: Absolute Risk Difference per 100 pazienti osservati per 5 anni.

Studio[ref] N. pazienti	Risk Ratio (95% CL)*	Absolute Risk Difference			Qualità GRADE	Conclusioni
		senza rifaximina	con rifaximina	Differenza (95% CL)		
RCT[40] 83 paz.[§]	RR# 0,37 (0,08-1,81)	19**	7	-12 (da -17 a +15)	1+ bassa*	Azione dei probiotici incerta

Legenda:
* Lo studio presenta imprecisione e rischio di bias.
** rischio di base, calcolato sul maggior studio osservazionale[43]. Follow-up di 20.136 pazienti trattati medicalmente dopo un primo episodio di diverticolite non complicato (follow-up medio 5,5 anni), considerando costante il rischio di recidiva nel tempo.
# Risk Ratio (gruppo controllo placebo).
[§] follow-up per soli 3 mesi.

Verso il 2020

Come appare, la gran parte delle evidenze per la gestione della malattia diverticolare sono di basso livello. E dunque il lavoro che gli specialisti dovranno affrontare nell'immediato futuro appare rilevante.

Cosa potremmo attenderci per la prevenzione della recidiva di diverticolite?

La migliore identificazione del peso dei fattori di rischio, per selezionare la popolazione a maggio rischio

I FANS, compresa l'aspirina, sono considerati ormai fattori di rischio per la diverticolite. Essi provocano diretto danno locale nel colon, alterano l'integrità della mucosa e inibiscono la sintesi delle prostaglandine. I due fattori possono indurre diverticolite. Sono diversi gli studi che hanno rilevato un'associazione positiva tra FANS e diverticolite. Tuttavia, la maggior parte di essi hanno valutato insieme l'uso di FANS e aspirina. L'aspirina ha un ruolo molto rilevante nella prevenzione delle malattie croniche, in particolare nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Sarebbe così rilevante comprendere il "peso" dell'aspirina da sola nell'indurre diverticolite, per comprendere se essa possa continuare a essere assunta da pazienti con storia di diverticolite.

Le evidenze più solide provengono da un ampio studio prospettico di coorte su pazienti senza episodio di diverticolite[42]. Lo studio ha rilevato un aumento del rischio di diverticolite tra i pazienti sotto aspirina. Il rischio aumenta con la frequenza dell'uso, ma non con la dose. I pazienti che assumevano aspirina quotidianamente presentavano un HR corretto di 1,46 (limiti di confidenza al 95% 1,13-1,88) in confronto con i pazienti che non usavano aspirina o FANS. L'aspirina potrebbe indurre un maggior rischio di recidiva di diverticolite in 5 pazienti ogni 100 in un periodo di follow-up di 5 anni (limiti di confidenza al 95% da 1 a 9)[29]. Questo rischio deve essere calibrato con attenzione. Esso si associa, peraltro, al rischio di emorragia gastrointestinale severa indotto dall'aspirina, un rischio ben noto: una delle migliori meta-analisi lo valuta in 2 pazienti in più ogni 100 (per un follow-up di 10 anni)[43]. Il rischio di recidiva di diverticolite sembra dunque superiore di almeno 2 volte rispetto a quello del sanguinamento gastrointestinale. Tuttavia, il rapporto beneficio/rischio dell'aspirina rimane ovviamente più elevato nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, ove il farmaco riduce il rischio di infarto e di morte.

Non ci sono studi sull'effetto dei soli FANS (non aspirina) in pazienti con storia di diverticolite. Strate et al.[31] hanno utilizzato i dati dello studio di coorte[42] per calibrare l'effetto dei FANS su pazienti con storia di diverticolite. I risultati suggeriscono che l'uso regolare di FANS potrebbe aumentare il rischio di recidiva con un HR corretto di 1,72 (limiti di confidenza al 95% 1,40-2,11).

Considerando l'ampia coorte di Anaya e Flum[44] e il rischio di base di recidiva, l'uso regolare di FANS potrebbe portare a 14 recidive in più ogni 100 pazienti in 5 anni (limiti di confidenza 95% 8-21). Anche la letteratura suggerisce un maggior rischio per i FANS rispetto all'aspirina nell'indurre diverticolite. Nello studio di Anaya e Flum, l'HR corretto per l'aspirina nei pazienti che la assumevano quotidianamente era di 1,25 (limiti di confidenza 95% 1,05-1,47) e di 1,72 (limiti di confidenza 95% 1,40-2,11) in chi assumeva regolarmente FANS (e non aspirina). L'uso combinato di aspirina e FANS non sembra aumentare ulteriormente il rischio.

Se aspirina e FANS sono identificati come fattori di rischio per il primo episodio di diverticolite, non è stato ancora direttamente quantificato il peso del loro uso in quanti hanno già avuto diverticolite. La ricerca dovrà "pesare" in questi pazienti il ruolo di aspirina o FANS, tenendo conto che entrambe le classi di molecole sono di largo uso e hanno anche un ruolo che si sta espandendo alla prevenzione del cancro in alcune sedi[45].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

Un migliore uso delle terapie mediche come antibiotici, antinfiammatori e probiotici per ridurre il rischio del primo episodio di diverticolite e la recidiva

Da quanto abbiamo visto, sembra proprio che le evidenze per la gestione terapeutica dei pazienti con storia di diverticolite siano piuttosto ridotte. Ciò è sorprendente, poiché i costi economici diretti e indiretti della malattia diverticolare si riversano soprattutto negli episodi di diverticolite, e nella gestione delle sue complicanze. Saranno necessari studi prospettici per questo tipo di pazienti. La rifaximina, per esempio, è stata studiata prevalentemente in pazienti con MD, ma senza precedente diverticolite[38]. I soli due studi su pazienti con diverticolite suggeriscono un'efficacia della rifaximina in cicli mensili, ma solo lo studio retrospettivo suggerisce un guadagno significativo, rispetto a mesalazina, di circa 15 punti percentuali in termine di sopravvivenza priva di recidiva a 2 anni (95,1% nel gruppo rifaximina e 79,8% nel gruppo mesalazina). Il NNT potrebbe essere di soli 6 pazienti per 2 anni di terapia, ma il guadagno deve essere documentato con studi randomizzati prospettici. Il campione di pazienti per un trial sulla prevenzione delle recidive dovrebbe contare su almeno 200 pazienti per gruppo (rifaximina vs placebo), considerando un guadagno di almeno il 10% per rifaximina nella sopravvivenza priva di recidiva a 2 anni (errore alfa a una coda 5%, errore beta 20%).

Interessante sarà ancora capire il ruolo reale della rifaximina. È possibile che la molecola non agisca soltanto come antibiotico, ma anche come importante immunomodulatore[46,47]. Rifaximina riduce l'adesività batterica alle cellule epiteliali e al conseguente incorporamento dei batteri, con una down regulation dell'espressione epiteliale delle citochine proinfiammatorie[46].

Il ruolo della mesalazina appare ora ridotto nella prevenzione delle recidive, e essa non dovrebbe essere utilizzata in questo ruolo. Le evidenze contro l'uso di questa molecola sono ora moderate, e il 5-ASA probabilmente non riduce le recidive. Tuttavia, sarebbe interessante verificarne il ruolo con trial su pazienti con episodi ricorrenti e ravvicinati di diverticolite, nei quali i fattori infiammatori potrebbero essere predominanti.

A confermare peraltro che il modello di azione delle molecole attive nella malattia diverticolare è complesso, e che molteplici sono le interazioni tra microbiota e cellule epiteliali, è stato di recente segnalato che la mesalazina, oltre alla sua azione antinfiammatoria, modifica la flora batterica[48].

L'epidemiologia genetica della diverticolosi avrà maggiore sviluppo

È noto che i diverticoli sono prevalentemente localizzati nel colon di sinistra nei Paesi occidentali, e nel colon destro nei Paesi asiatici.

Sono ampie le differenze in prevalenza nelle etnie, ed esse non sono ancora state valutate sistematicamente. Le cause per la variabilità potrebbero consistere nell'esposizione a fattori ambientali, come la quota di fibre, di carne rossa, di vitamine, la dieta vegetariana o l'obesità. Gli studi di settore potrebbero meglio identificare le ragioni della diversa prevalenza, e ciò potrebbe nel breve portare a raccomandazioni nutrizionali al fine di ridurre il rischio di diverticolite[49].

Il ruolo dei probiotici sarà oggetto di grande attenzione

Uno dei possibili meccanismi di infiammazione diverticolare è rappresentato dall'alterazione qualitativa o quantitativa del microbiota. I probiotici possono essere utili nella prevenzione della diverticolite e della recidiva, attraverso l'inibizione dei patogeni enterici e stimolando il sistema delle difese immunologiche locali. Nonostante l'enorme potenziale e la complessiva sicurezza dei probiotici in quest'area, come abbiamo visto il numero di studi disponibili è limitato. Verranno prodotti ampi trial per documentare il guadagno terapeutico di questi agenti e ciò confermerà il loro ruolo di "supporto" alle terapie di base (rifaximina, mesalazina, fibre, attività fisica, idratazione), o descriverà un nuovo approccio autonomo di qualche classe di probiotici[50].

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Peery AF, Barrett PR, Park D et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. Gastroenterology 2012; 142: 266-72.
2. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase in patients with diverticular disease. Int J Colorectal Dis 2001; 16: 271-5.
3. Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. BMJ 1971; 2: 450-4.
4. Hjern F, Johansson C, Mellgren A, Baxter NN, Hjern A. Diverticular disease and migration: the influence of acculturation to a Western lifestyle on diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 797-805.
5. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Wing AL, Trichopoulos DV, Willett WC. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. Am J Clin Nutr 1994; 60: 757-64.
6. Manousos O, Day NE, Tzonou A, et al. Diet and other factors in the aetiology of diverticulosis: an epidemiological study in Greece. Gut 1985; 26: 544-9.
7. Painter NS. The aetiology of diverticulosis of the colon with special reference to the action of certain drugs on the behaviour of the colon. Ann R Coll Surg Engl 1964; 34: 98-119.
8. Bassotti G, Battaglia E, De Roberto G, Morelli A, Tonini M, Villanacci V. Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 248-53.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

9. Santin BJ, Prasad V, Caniano DA. Colonic diverticulitis in adolescents: an index case and associated syndromes. Pediatr Surg Int 2009; 25: 901-5.
10. Wedel T, Büsing V, Heinrichs G, et al. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 407-14.
11. Clemens CH, Samsom M, Roelofs J, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Colorectal visceral perception in diverticular disease. Gut 2004; 53: 717-22.
12. Humes DJ, Simpson J, Smith J, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. Neurogastroenterol Motil 2012; 24: 318-e163.
13. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 14691-6.
14. Daniels L, Budding AE, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1927-36.
15. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1609-13.
16. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. Gastroenterology 2015; 149: 1731-41.
17. Mennini FS, Sciattella P, Marcellusi A, Toraldo B, Koch M. Burden of diverticular disease: an observational analysis based in Italian real world data. Submitted to peer review.
18. Binda GA, Arezzo A, Serventi A, et al.; Italian Study Group on Complicated Diverticulosis (GISDIC). Multicentre observational study of the natural history of left-sided acute diverticulitis. Br J Surg 2012; 99: 276-85.
19. Broderick-Villa G, Burchette RJ, Collins JC, Abbas MA, Haigh PI. Hospitalization for acute diverticulitis does not mandate routine elective colectomy. Arch Surg 2005; 140: 576-81.
20. Toorenvliet BR, Bakker RF, Breslau PJ, Merkus JW, Hamming JF. Colonic diverticulitis: a prospective analysis of diagnostic accuracy and clinical decision-making. Colorectal Dis 2010; 12: 179-86.
21. Laméris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. Eur Radiol 2008; 18: 2498-511.
22. Liljegren G, Chabok A, Wickbom M, Smedh K, Nilsson K. Acute colonic diverticulitis: a systematic review of diagnostic accuracy. Colorectal Dis 2007; 9: 480-8.
23. Lahat A, Yanai H, Menachem Y, Avidan B, Bar-Meir S. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study. Endoscopy 2007; 39: 521-4.
24. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis. A systematic review. JAMA 2014; 311: 287-97.
25. Trespi E, Colla C, Panizza P, et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the large intestine. 4 year follow-up results. Minerva Gastroenterol Dietol 1999; 45: 245-52.
26. Di Mario F, Aragona G, Leandro G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. Dig Dis Sci 2005; 50: 581-6.
27. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or Lactobacillus casei in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 312-6.
28. Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, et al. Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12-month follow-up. Dig Dis Sci 2007; 52: 2934-41.
29. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Continuous versus cyclic mesalazine therapy for patients affected by recurrent symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. Dig Dis Sci 2007; 52: 671-4.
30. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or Lactobacillus casei in maintaining long-term remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. Hepatogastroenterology 2008; 55: 916-20.
31. Strate LL, Peery AF, Neumann I. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Acute Diverticulitis. Gastroenterology 2015; 149: 1950-76.
32. Kruis W, Eisenbach T, Lohr H, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial of mesalamine for the prevention of recurrence of diverticulitis. Gastroenterology 2013; 1: S139.
33. Kruis W, Kardalinos V, Curtin A, et al. Daily mesalamine fails to prevent recurrent diverticulitis in a large placebo controlled multicenter trial. Gastroenterology 2014; 1: S-187.
34. Parente F, Bargiggia S, Prada A, et al. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomised multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration. Int J Colorectal Dis 2013; 28: 1423-31.
35. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. Gastroenterology 2014; 147: 793-802.
36. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, et al. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 621-9.
37. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 741-51.
38. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with Rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 902-10.
39. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. Dig Liver Dis 2013; 45: 104-9.
40. Festa V, Papi C, Chiesara F, et al. Sa1788. Modifying the clinical history of recurrent diverticulitis: a pragmatic trial with Mesalazine (M) or Rifaximin (R). Gastroenterology 2015; 148: S-332.
41. Dughera L, Serra AM, Battaglia E, et al. Acute recurrent diverticulitis is prevented by oral administration of a polybacterial lysate suspension. Minerva Gastroenterol Dietol 2004; 50: 149-53.
42. Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2011; 140: 1427-33.
43. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med 2011; 124: 621-9.
44. Anaya DA, Flum DR. Risk of emergency colectomy and colostomy in patients with diverticular disease. Arch Surg 2005; 140: 681-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.58.197.26 Fri, 19 Apr 2024, 17:44:07

45. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. JAMA Oncol 2016 Mar 3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396. [Epub ahead of print].
46. DuPont HL. Therapeutic effects and mechanisms of action of rifaximin in gastrointestinal diseases. Mayo Clin Proc 2015; 90: 1116-24.
47. Lopetuso LR, Petito V, Scaldaferri F, Gasbarrini A. Gut microbiota modulation and mucosal immunity: focus on rifaximin. Mini Rev Med Chem 2015; 16: 179-85.
48. Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 374-83.
49. Reichert MC, Lammert F. The genetic epidemiology of diverticulosis and diverticular disease: Emerging evidence. United European Gastroenterology J 2015; 3: 409-18.
50. Guslandi M. Probiotics in diverticular disease: not ready for prime time? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 7: 585-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Maurizio Koch
Unità Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia
Ospedale San Filippo Neri
Via Martinotti 20
00135 Roma
E-mail: kochmaurizio@gmail.com