



AIGO Lazio
incontra i medici del territorio

24 Gennaio 2020, 7 Febbraio 2020, 21 Febbraio 2020, 6 Marzo 2020



Cosa bisogna sapere e quali errori evitare nella gestione della malattia diverticolare

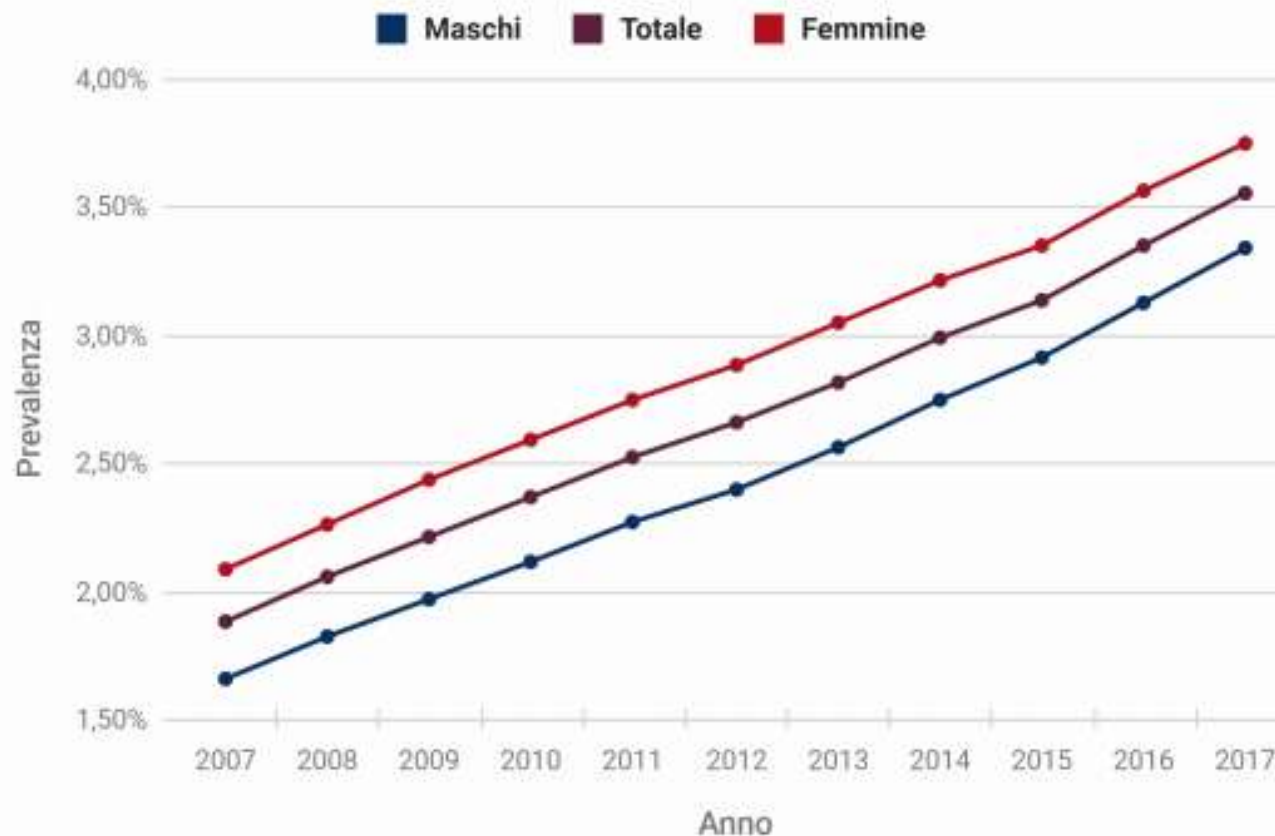
Emanuela Ribichini

Unità di Fisiopatologia Digestiva I.R.C.S.S San Raffaele Milano

Università La Sapienza, Roma

21 febbraio 2020

Malattia diverticolare



HS-Newsletter N.5 VOL 26 2019

In Italia un
episodio
acuto di MD genera
ogni anno un costo di
63,5
milioni di euro.

Terapie farmacologiche prescritte dal MMG

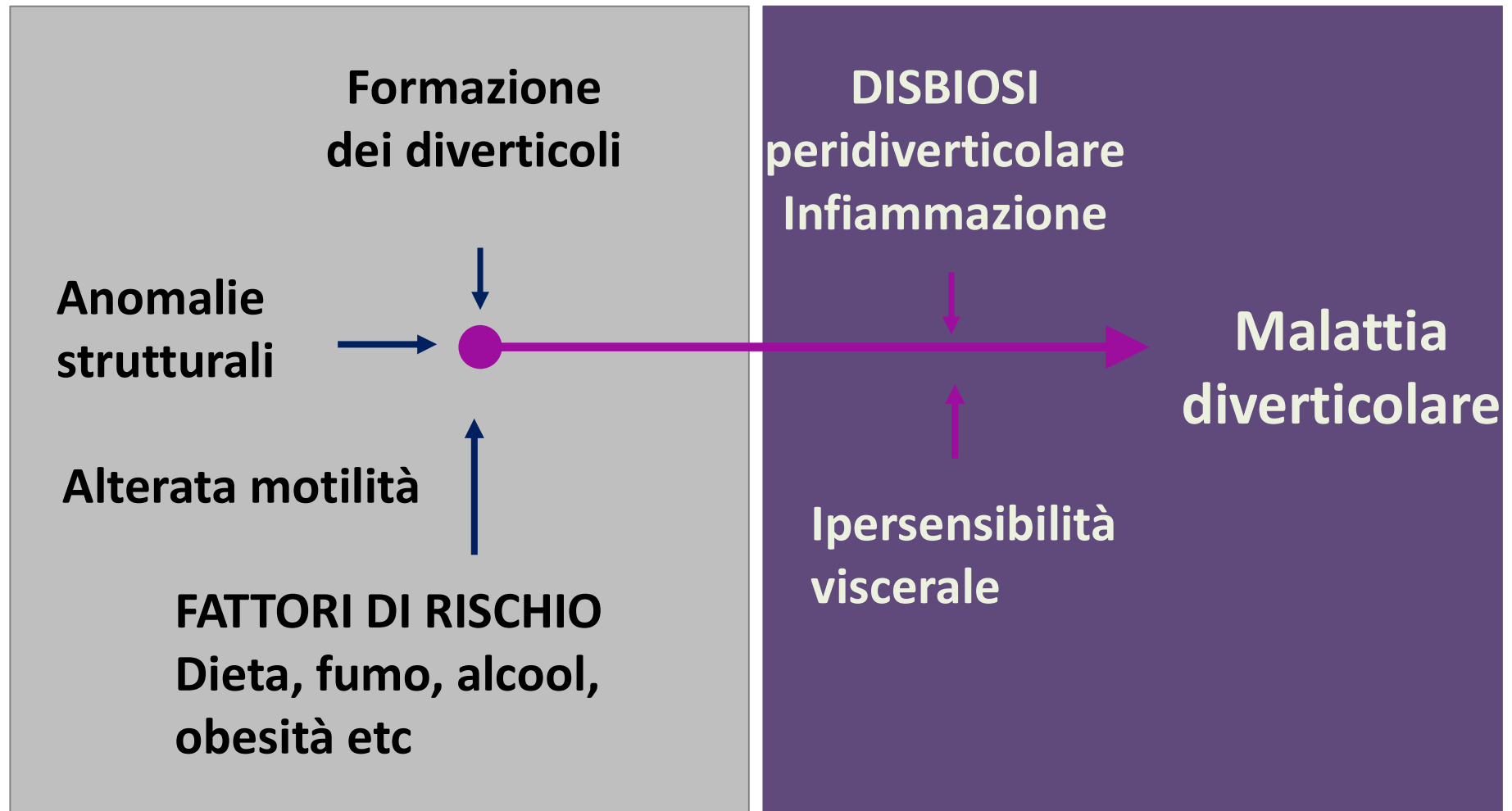
Tabella 1.

Prevalenza d'uso (%) di farmaci nei pazienti con Malattia Diverticolare in carico agli 800 medici HS. Anni 2007 - 2017.

Anno	A07AA11 - Rifaximina	A07BC05 - Diosmectite	A07DA - Antipropulsivi	A07EC - Acido aminosalicilico ed analoghi	A07FA - Microorganismi antidiarroici
2017	30,16 %	0,44 %	0,64 %	6,59 %	1,43 %
2016	30,80 %	0,45 %	0,66 %	6,73 %	1,63 %
2015	32,48 %	0,53 %	0,64 %	6,46 %	1,56 %
2014	33,92 %	0,46 %	0,71 %	6,56 %	1,60 %
2013	34,25 %	0,43 %	0,71 %	6,36 %	1,58 %
2012	34,51 %	0,38 %	0,75 %	6,35 %	1,67 %
2011	35,05 %	0,46 %	0,87 %	6,58 %	1,77 %
2010	35,75 %	0,43 %	1,07 %	6,39 %	2,42 %
2009	36,04 %	0,47 %	1,04 %	6,00 %	2,49 %
2008	36,00 %	0,62 %	1,20 %	5,69 %	2,82 %
2007	36,01 %	0,57 %	1,19 %	4,94 %	2,74 %

Rifaximina farmaco con la prevalenza d'uso più elevata
seguita dalla classe degli **amminosalicilati e analoghi**
più limitato uso dei **probiotici**, antipropulsivi e diosmectite

MALATTIA DIVERTICOLARE: storia naturale



MALATTIA DIVERTICOLARE

WESTERN COUNTRIES

Location

- Left colon involvement: 95%
- Left plus right colon: 5%
- Right colon only: rare

Type

- Pseudo-diverticula

Prevalence

- Prevalence increases with age
- Number of diverticula increases with age

Main complication

- Diverticulitis

ASIAN COUNTRIES

Location

- Right colon involvement: 90%
- Left plus right colon: 10%
- Left colon only: rare

Type

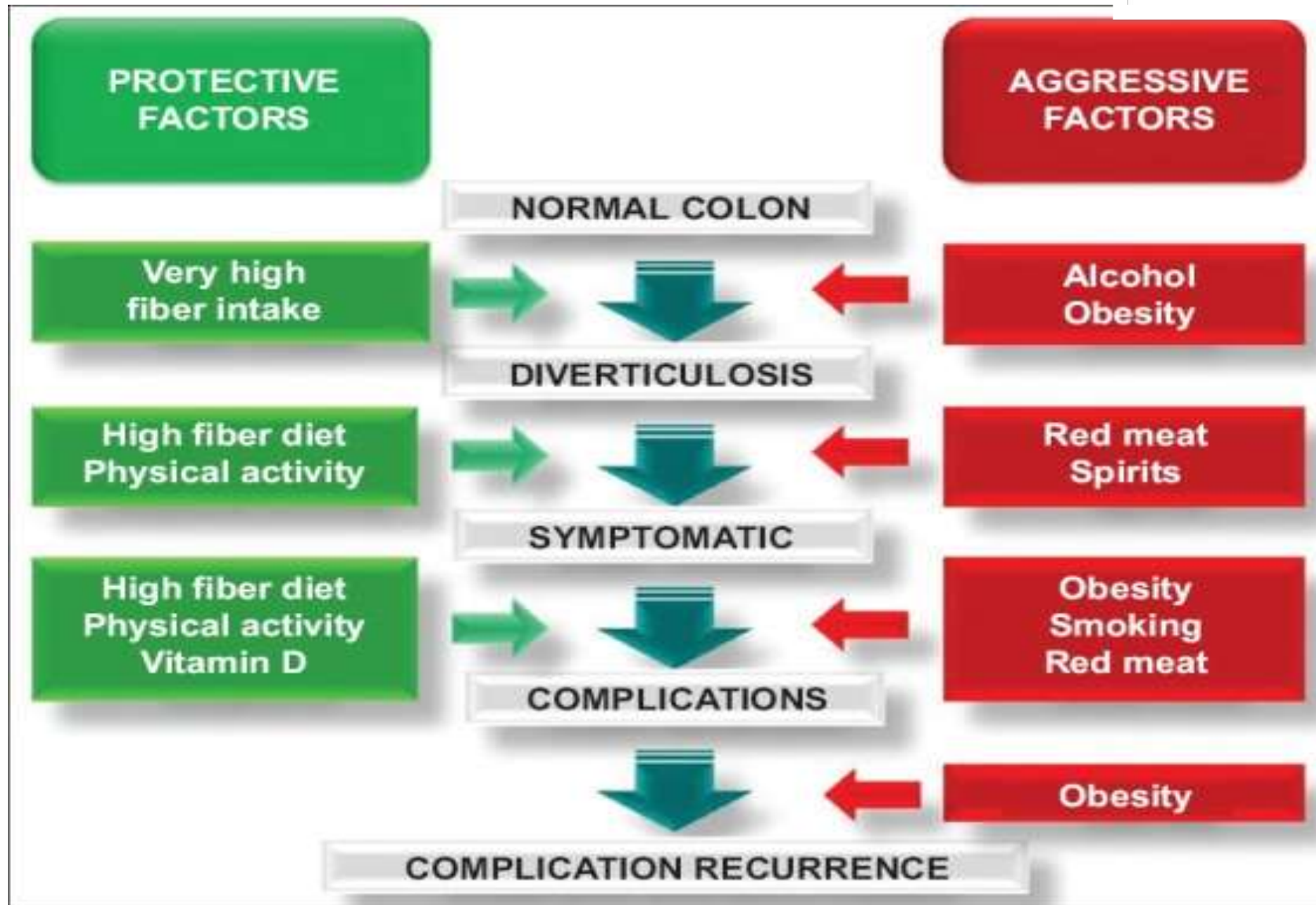
- True diverticula

Prevalence

- Prevalence stable with age
- Number of diverticula stable with age

Main complication

- Bleeding



«Disbiosi» come patogenesi diverticolare



la **disbiosi** nella DD suggerisce uno squilibrio a favore di batteri con potenziale **pro-infiammatorio** intestinale



Attivazione immunitaria della mucosa: **marcato aumento di macrofagi** nella mucosa, sia nella regione diverticolare che in siti distanti.



Approcci farmacologici mirati a batteri enterici (**rifaximina o probiotici**) o infiammazione intestinali (**5-ASA**) capacità di controllo sintomi e complicazioni **MA necessari ulteriori studi (RCT)**

DIVERTICOLOSI



Presenza di diverticoli colici ;

può evolvere in sintomatica o complicata

1C B

MALATTIA DIVERTICOLARE SINTOMATICA NON COMPLICATA (SUDD) ibs like

Sintomi addominali ricorrenti attribuiti ai diverticoli

in assenza di evidenti alterazioni macroscopiche oltre ai diverticoli

1C B

DIVERTICOLITE ACUTA

**episodio di dolore addominale acuto severo e prolungato,
cambiamenti dell'alvo, febbre, leucocitosi**

1C B

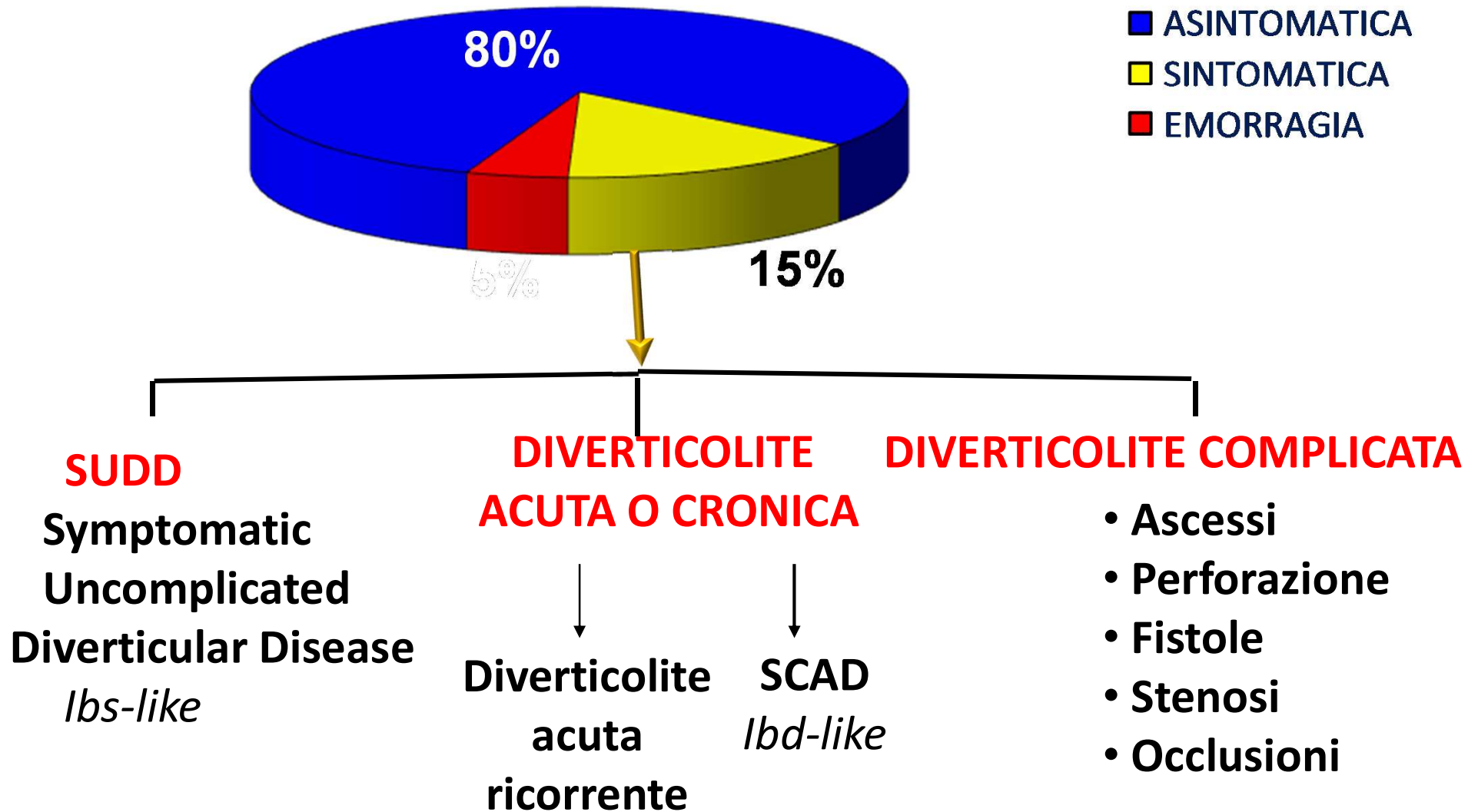
SCAD ibd like

pz. con diverticolosi che sviluppano colite segmentaria

Con infiammazione della mucosa interposta tra i diverticoli (retto e colon destro indenni)

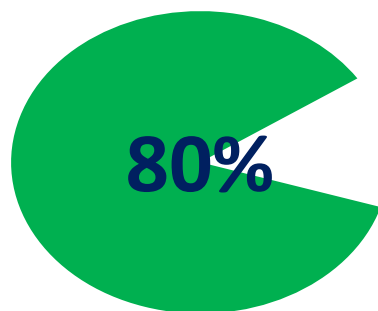
4 C

LA MALATTIA DIVERTICOLARE



Strate LL. et al. AmJ Gastroenterol 2012;107:1486-1493

Diverticolosi



**Prevenire la progressione in
SUDD e complicanze**

- Presenza di diverticoli **cl clinicamente asintomatici**
- Riscontro occasionale in pz asintomatici (es. screening)
- **Nessun razionale terapeutico**
- Controllo dei fattori di rischio (obesità, fumo)
- **Regolare attività fisica e dieta ricca di fibre**





Malattia diverticolare

20%

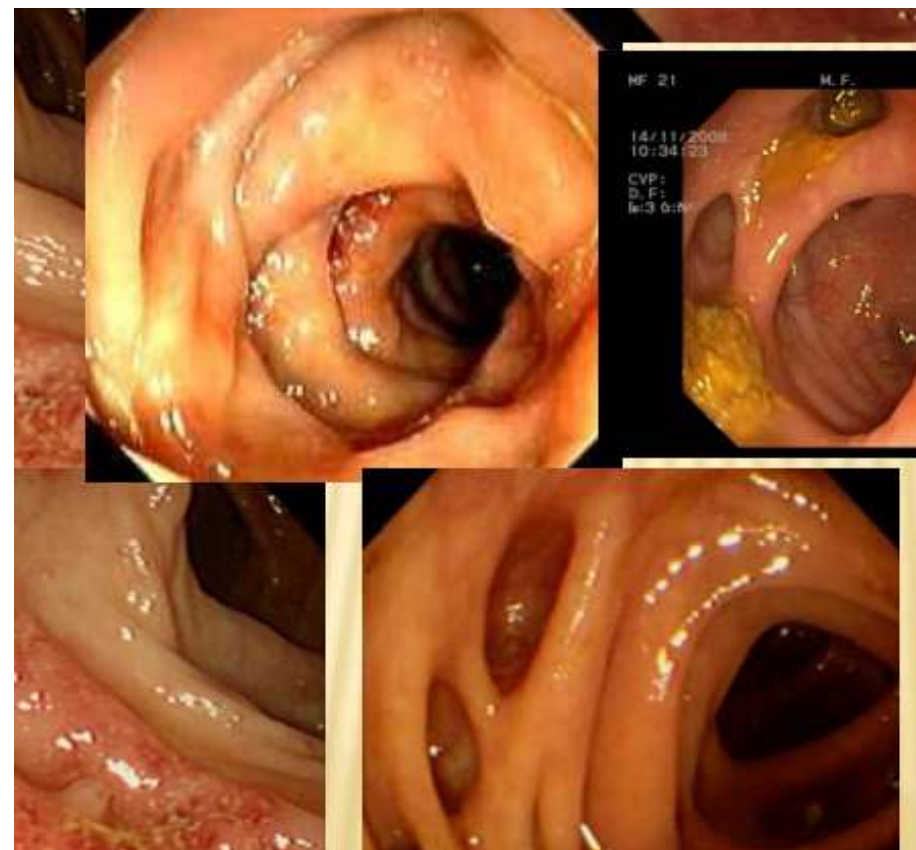


Tabella 2 Classificazione DICA (20)

PARAMETRI	PUNTI
Estensione della diverticolosi	
- Colon sinistro	2
- Colon destro	1
Numerosità dei diverticoli	
- Fino a 15	0
- Più di 15	1
Presenza di flogosi	
- Edema/ipermia	1
- Erosioni	2
- SCAD	3
Presenza di complicanze	
- Rigidità del colon	4
- Stenosi	4
- Pus	4
- Sanguinamento	4
Totale	

classificazione endoscopica
della diverticolosi
DICA (*Diverticular
Inflammation and
Complication Assessment*)

- **DICA 1 - fino a 3 punti:** condizione di diverticolosi semplice, probabilmente senza rischio di complicanze
- **DICA 2 - da 4 a 7 punti:** malattia diverticolare lieve, probabilmente con un basso rischio di complicanze
- **DICA 3 - da 8 punti in poi:** caratterizzato da ulcere aftoidi isolate, site sulla sommità delle pliche del colon e circondate da mucosa indenne.



DICA 1: fino a 15 diverticoli del colon di sinistra: punteggio 2



DICA 2: più di 15 diverticoli al colon sinistro con edema, ipermia ed erosioni: punteggio 6



DICA 3: più di 15 diverticoli del colon di sinistra, con edema ed ipermia, pus e rigidità del colon: punteggio 12



TP MALATTIA DIVERTICOLARE

1. fibra
(solubile/insolubile)
 2. antibiotici
scarsamente
assorbiti
 3. mesalazina e
probiotici, da soli o
loro combinazioni
 4. Antibiotici sistemici
-



SUDD

***MALATTIA DIVERTICOLARE
SINTOMATICA NON COMPLICATA***

SUDD vs IBS



Sintomi addominali ricorrenti attribuiti ai diverticoli
in assenza di evidenti alterazioni macroscopiche oltre ai diverticoli

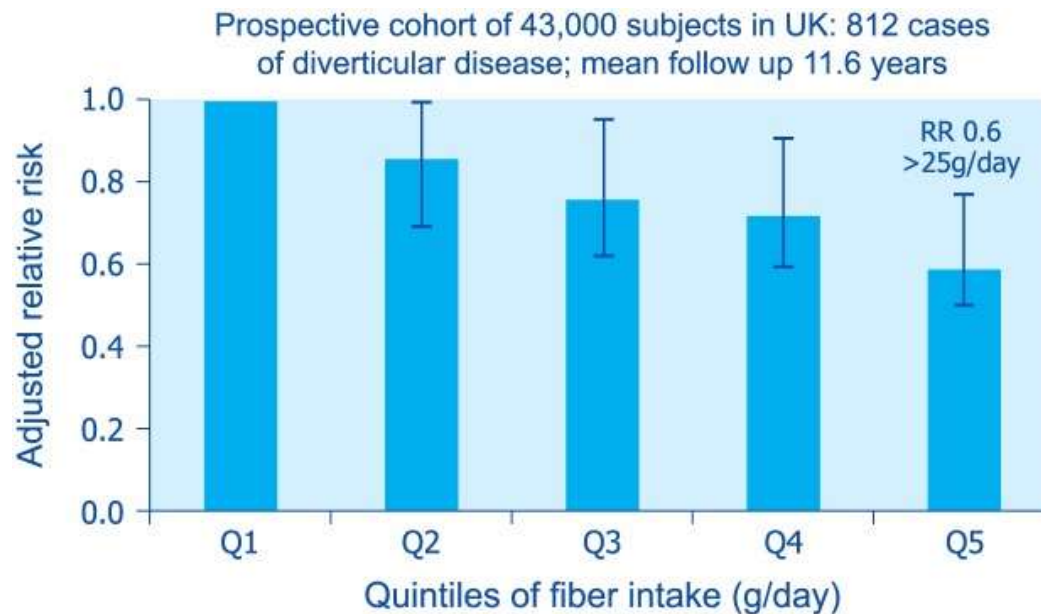
Table 1. Differential features between irritable bowel syndrome and symptomatic uncomplicated diverticular disease.

	IBS	SUDD
Demographics	Young: females > males	Older: males \geq females
Colon structural changes	No	Yes
Rome III criteria	100%	100%*
Pain pattern	Frequent recurrences, short lived	Long remissions, prolonged (>24 h)
Pain location	Diffuse	Left lower quadrant
Bowel changes	Diarrhea and constipation	Diarrhea > constipation
Fecal calprotectin	Usually normal	Usually increased

*Only 15% of patients harboring diverticula.

IBS, irritable bowel syndrome; SUDD, symptomatic uncomplicated diverticular disease.

Terapia SUDD



EPIC study from Crowe et al.

Riduzione sintomi

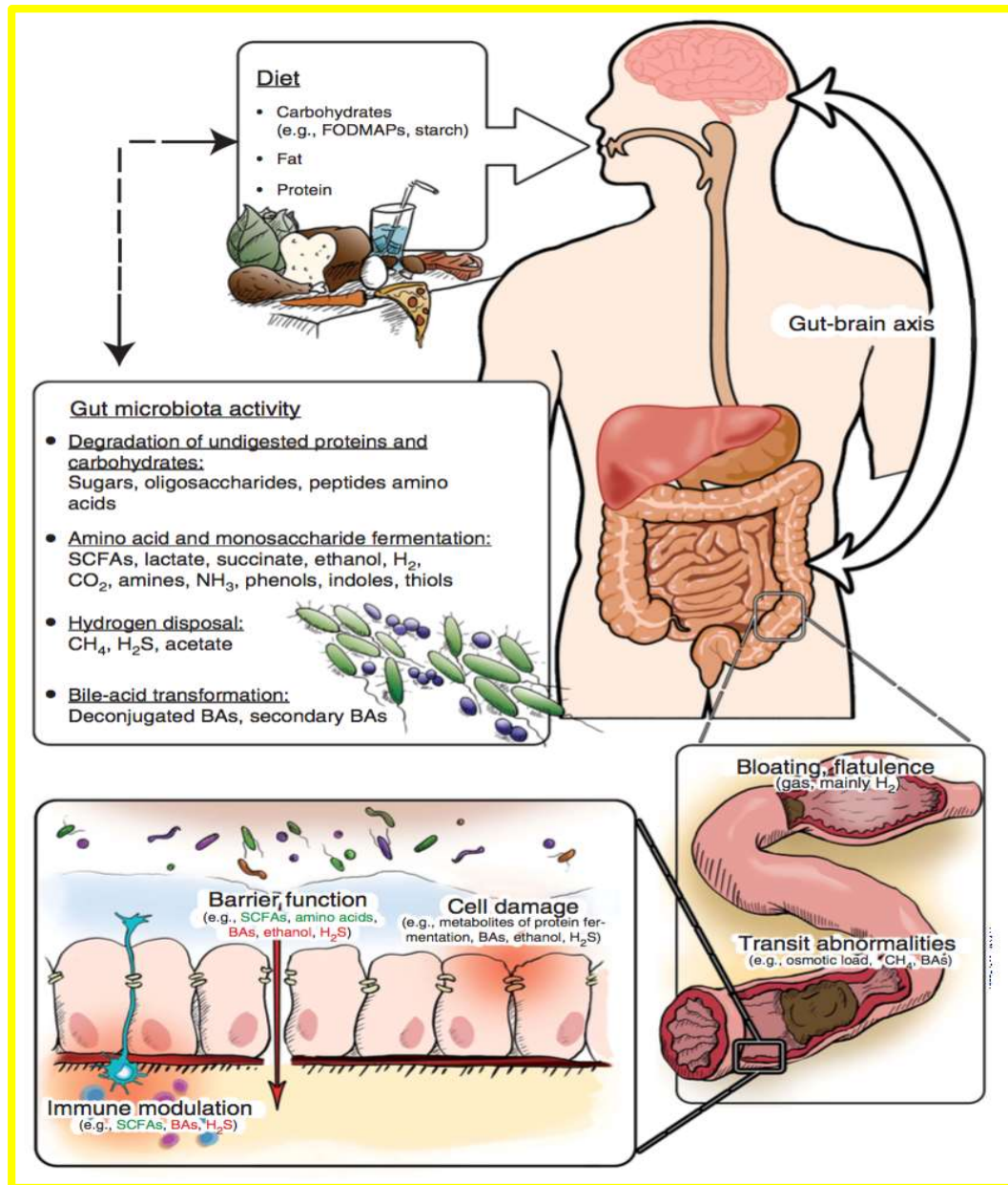
PREVENZIONE PRIMARIA
diverticolite

FIBRA

beneficio aumentando la
massa fecale

- promuove regolarità dei movimenti intestinali
- effetto prebiotici favorendo la crescita di bifidobatteri e i lattobacilli
- **Solubile vs insolubile?**

Nutrients. 2017 Feb 20; 9(2)



F: fermentable
O: oligo-saccharides
D: disaccharides
M: monosaccharides
A: and
P: polyols

- ✓ **Osmoticamente attivo**
- ✓ **Scarsamente assorbito nell'intestino**
- ✓ **Rapidamente fermentato nell'intestino**

HIGH FODMAPS

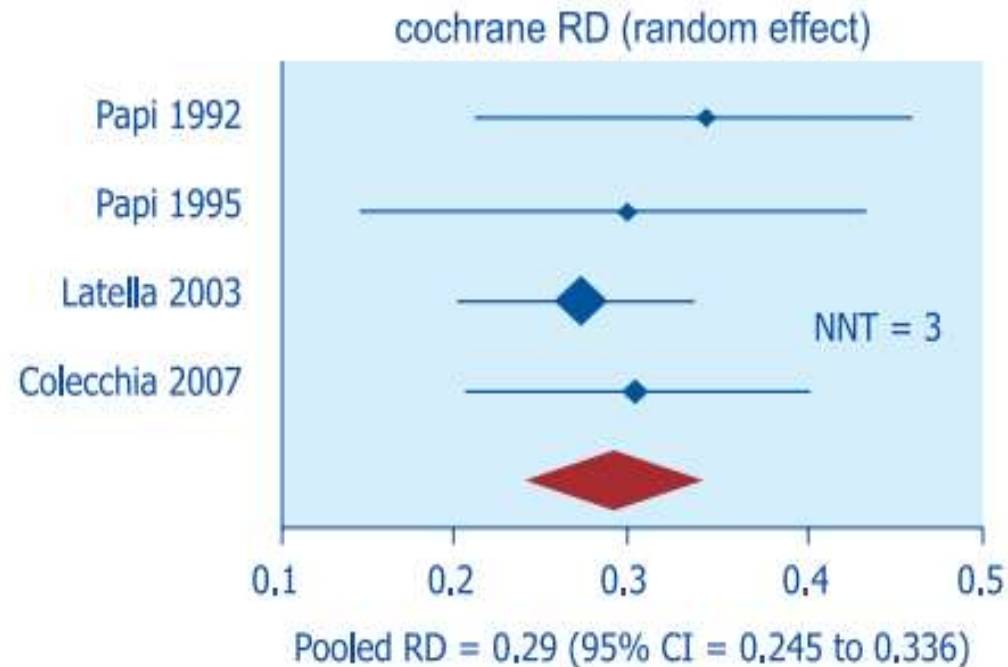
NUTRIENTS

Low FODMAP

CEREALS Wheat and rye, wheat bread, pasta, cous cous	Fiber, vegetal protein, Zn, P, other minerals	CEREALS Quinoa, arrowroot, millet, tapioca, spelt bread, rice
MILK AND DAIRY PRODUCT	Protein, Ca, P, Zn, Vit.B12, A, D	Lactose-free milk, mature cheese, vegetable milk
VEGETABLES Artichoke, asparagus, broccoli, brussel	Fiber, folic acid, minerals, carotene, vit. A, C, E, B	VEGETABLES Carrots, zucchini, tomatoes, spinach, valerian, olives
FRUITS Apple, mango, pear, apricot, peach, nectarine, prune,	Fiber, folic acid, minerals, carotene, vit. A, C, E, B	FRUITS Banana, blueberry, cranberry, raspberry, strawberry, grapefruit
DRIED FRUIT AND SWEETENERS sorbitol, mannitol, maltitol	Vit. E, fiber, minerals, Ω 3-6 fatty acid	DRIED FRUIT AND SWEETENERS Peanut, sucrose, maple syrup, sweeteners not ending in "-ol"

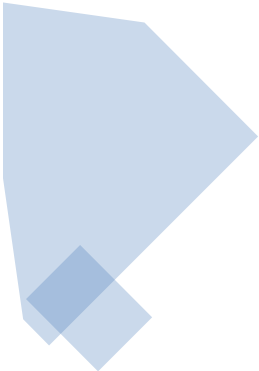
Al momento solo ipotesi teorica, nessun trial pubblicato

Rifaximina



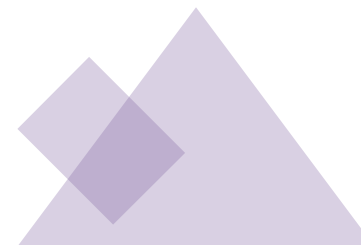
antibiotico ad ampio spettro
riduce la produzione di idrogeno e
altri gas intestinali responsabili
della sintomatologia

Controllo dei sintomi SUDD: migliori risultati ottenuti con **fibre solubili**
(es glucomannano) + **rifaximina 400 2v/die** (1 settimana/mese)



PROBIOTICI SUDD

- DD conseguenza di alterata motilità intestinale provocata da **disbiosi**, risposta **infiammatoria a basso grado** che porta alle microperforazioni e alla diverticolite acuta
- Controllo dei sintomi e prevenire le complicanze **in associazione con antibiotici scarsamente assorbiti come rifaximina e con 5-ASA**



PROBIOTICI E SUDD



La combinazione di **Probiotici** e **mesalazina/balsalazide** sono significativamente più efficaci dei singoli agenti nella riduzione dei sintomi e prevenire la ricorrenza dell'infiammazione diverticolare

Table 5: Probiotics + 5-ASA in diverticular disease

<i>L. casei</i> + Mesalazine for 12 months > single agents on symptoms and recurrence rate (Tursi <i>et al.</i> , 2006 [32])
<i>L. casei</i> + Mesalazine for 12-24 months > single agents on recurrence rate (Tursi <i>et al.</i> , 2008 [33])
VSL#3 + Balsalazide for 12 months > single agents on recurrence rate (Tursi <i>et al.</i> , 2007 [34])
<i>B. infantis</i> + Mesalazine <i>versus</i> Mesalazine alone > Placebo on symptoms (Stollman <i>et al.</i> , 2013 [35])

PROBIOTICI + 5-ASA



TABLE 1. Probiotics for Diverticular Disease: Clinical Trials With a Single Probiotic Harm

Authors	References	Treatment	Follow-up (mo) and N	Outcome
Tursi et al	28	<i>L. casei</i> DG vs. mesalazine or both	12 90	Increased remission rate
Tursi et al	29	VSL#3 vs. balsalazide + VSL#3*	12 30	Increased remission rate
Tursi et al	30	<i>L. casei</i> DG vs. mesalazine or both	24 75	Prevention of recurrence
Lamiki et al	34	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. helveticus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + prebiotic	6 45	Prevention of recurrence Improved symptoms
Annibale et al	32	<i>L. paracasei</i> F19 (2 doses) + fibers vs. fibers alone	6 50	Improved bloating Prevention of pain
Lahner et al	33	<i>L. paracasei</i> B21060 + fibers vs. fibers alone	6 45	Decrease in prolonged abdominal pain
Tursi et al	31	<i>L. casei</i> DG, mesalazine or both vs. placebo	12 210	Prevention of recurrence

*Patented mixture of live freeze-dried lactic acid bacteria and Bifidobacteria (8 different strains).

L. casei DG indicates *Lactobacillus casei* DG; *L. acidophilus*, *Lactobacillus acidophilus*; *L. helveticus*, *Lactobacillus helveticus*; *L. paracasei*, *Lactobacillus paracasei*.

PREVENZIONE DI DIVERTICOLITE CON PROBIOTICI

- E. Coli Nissle per 6 mesi prolunga la remissione

Fic EJGH 2003

- L. Paracasei F19 per 6 mesi riduce i sintomi

Annibale UEGW 2006

- *L. Acidophilus + Bifidobact* per 6 mesi: 69% asintomatici

Lamiki J Gastr Liv Dis 2010

Mesalazina nella SUDD



6 RCTs including 1021 patients:

- (1) 526 patients were treated with mesalazine
- (2) 495 were treated with placebo or other therapies

Absolute risk reduction: significant only when mesalazine was compared with placebo, a high-fiber diet or low-dose (400 mg) rifaximin

The incidence of diverticulitis with mesalazine was significantly lower only when compared with placebo

Question 8. Should Mesalamine Rather Than No Therapy Be Used in Patients With a History of Acute Uncomplicated Diverticulitis?

Key messages. In patients with a history of acute diverticulitis, the use of mesalamine in comparison to no therapy probably does not reduce the risk of recurrence or the number of patients with abdominal pain and may increase the risk of surgery. The effect of mesalamine on the risk of diverticular complications is uncertain. *(Moderate quality of evidence)*

Anti-infiammatorio mucosale
dimostrato efficace nel trattamento della SUDD sia da sola che in combinazione a probiotici

Controllo dei sintomi con mesalazina migliore del placebo, high-fiber diet, e rifaximina 400/die
Incidenza della diverticolite inferiore rispetto al placebo

Errori metodologici nella maggior parte degli studi pubblicati: evidenze nella SUDD non ancora definitive

Diverticolite



dolore addominale (diffuso in 2/3 dei casi, in FI sn in 1/3)

Febbre, flogosi (PCR>50)

alvo chiuso ne 50%

diarrea nel 20%

nausea e vomito nel 20-60%

disturbi urinari nel 10-20%

complicanze (emorragia, ascessi, perforazione, etc) nel 20%

Acuta

sintomatologia sfumata, flogosi di basso grado

possibile sviluppo colite segmentaria (SCAD)

>>piccolo numero

Cronica

Diverticolite acuta



Laboratorio:

Emocromo e PCR

- Leucocitosi
- ↑ PCR

Esami strumentali:

TC con mdc (gold standard)

- diagnosi (se. 95%, sp. 96%)
- stadiazione
- rispetto a US sensibilità 81 vs 61%

NON COMPLICATA

COMPLICATA

HINCHEY CLASSIFICATION CRITERIA

Stadio Ia: flemmone

Stadio Ib: ascesso pericolic

Stadio II: ascesso pelvico, intra-add., intraper.

Stadio III: peritonite generalizzata purulenta

Stadio IV: peritonite stercoracea, fistola

Diverticolite acuta non complicata (AUD)

- Recenti **modifiche** in termini di ricovero ospedaliero, somministrazione di antibiotici e intervento chirurgico.
- Forma lieve di AUD, senza comorbidità o fattori di rischio possono essere gestiti senza ricovero ospedaliero
- Risparmio medio dal 42-82% rispetto al trattamento ospedaliero
- **E il trattamento antibiotico?**

[Ann Gastroenterol](#). 2019 Nov-Dec; 32(6): 541–553.

Dig Surg. 2017; 34(2):151-160.

DOMANDA



- E' indispensabile l'uso di una terapia con antibiotici sistemici (assorbibili) ad ampio spettro nella diverticolite acuta non complicata (Hinchey 1) ?
 1. Si, la terapia antibiotica consente una rapida scomparsa dei sintomi
 2. Si, la terapia antibiotica riduce le recidive
 3. Si, la terapia antibiotica riduce il rischio di sepsi e di colostomia
 4. Non ci sono significative differenze tra terapia antibiotica vs non terapia antibiotica. Pertanto, ogni caso va preso a sé.

Sono necessari antibiotici nella AUD?

pz immunocompetenti il trattamento senza antibiotici **simili outcomes** rispetto al trattamento con antibiotici

Uncomplicated DD → eccezioni

Japan Gastroenterol Association 2019	No	Immunodepressione C.g. scadute gravidanza
World Society of Emergency Surgery guidelines 2016	No	
AGA 2015	No	
Italian consensus conference 2015	No	
German societies guidelines 2014	No	
Danish guidelines 2012	No	

QUANDO OSPEDALIZZARE in caso di AUD



- **LIEVE:**
- età superiore agli 80 anni
- presenza di immunosoppressione o comorbidità (diabete, insufficienza renale cronica, malattieematologiche maligne, infezione HIV, chemioterapia, trapianto, terapia steroidea cronica, ect.)
- ospedalizzazione e uso di antibiotici è consigliato

QUANDO OSPEDALIZZARE in caso di AUD



- **AUD severa e complicata**

Ospedalizzazione raccomandata da tutte le linee guida europee ed americane con digiuno

Reidratazione con liquidi per via parenterale e una terapia antibiotica sistemica

La colonscopia va fatta dopo un episodio di diverticolite acuta?

- (AGA) **SI**, dopo la risoluzione dell'evento acuto per escludere NPL colon misdiagnosticata, se precedentemente non eseguita (6-8 settimane)

Quality of evidence: C

Strength of recommendation: Do it

Agreement rate: 100%

Pz selezionati:

- Timing precedente coloscopia
- Comorbidità
- Sintomi persisistenti (dolore addominale, diarrea)

SCAD

Segmental colitis associated with diverticulosis syndrome

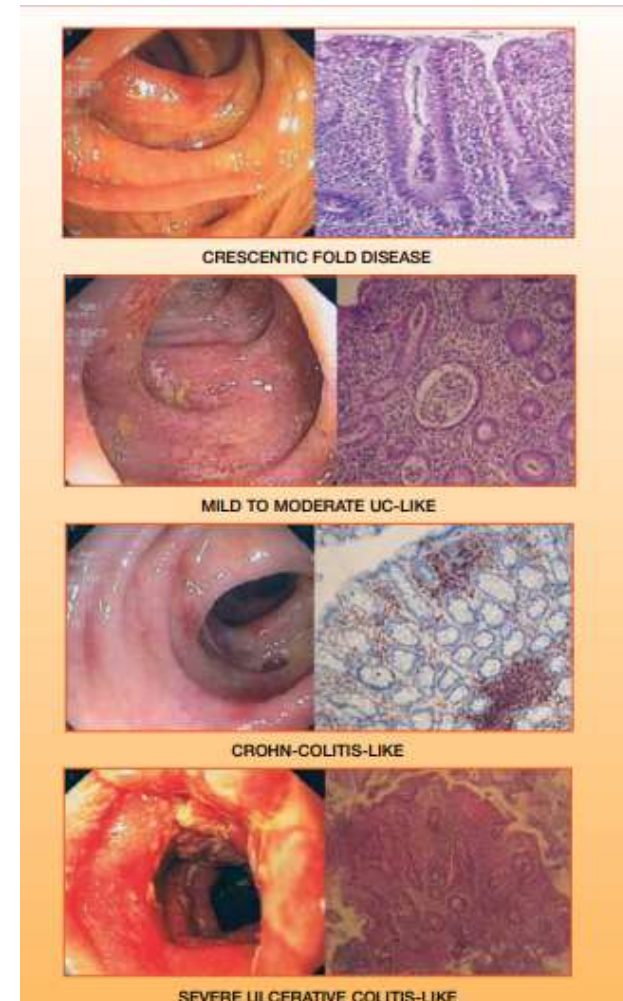
	Aspetto endoscopico	Aspetto istologico
A Crescentic fold disease	Lesioni tonde rosse (di 0.5-1.5 cm) sull'apice delle pliche in assenza di ulcere o segni di sanguinamento	Infiltrato infiammatorio linfocitario e neutrofilo in assenza di significativa alterazione della struttura ghiandolare
B Mild to moderate UC-like	Lesioni simili a quelle nella CU lieve o moderata con scomparsa della vascolarizzazione, edema della mucosa, iperemia ed erosioni diffuse	Alterazioni simili a CU lieve o moderata: infiltrato infiammatorio attivo, distorsione ghiandolare, riduzione delle goblet cells, ascessi intraepiteliali
C Crohn-colitis-like	Lesioni simili a quelle nella malattia di Crohn lieve o moderata con ulcere aftoidi isolate ma mucosa con aspetto endoscopico normale	Flogosi transmurale attiva o cronica con follicoli linfoidi, a volte microfistole nella mucosa. Diversamente dal Crohn non si repertano reali granulomi
D Severe ulcerative colitis-like	Lesioni simili a quelle nella CU severa con scomparsa della vascolarizzazione, iperemia, ulcerazioni diffuse e riduzione del calibro del lume viscerale	Alterazioni simili a CU severa: infiltrato infiammatorio massivo, distorsione ghiandolare, severa deplezione di goblet cells, cripte con ascessi criptici

SCHEMA TERAPEUTICO PROPOSTO

per le forme più lievi (A e C): 2,4 gr/die di mesalazina per 4 settimane, seguito da 1,6 gr/die per mantenere la remissione;

per le forme più severe (B e D): beclometasone dipropionato (BDP) 10 mg/die per un mese associato a VSL#3 per 15 giorni, seguito da BDP 5 mg/die per le successive 4 settimane sempre associato a VSL#3 per altri 15 giorni;

per il mantenimento della remissione
mesalazina 1,6 gr/die e VSL#3 per 15 giorni al mese



remissione clinica e endoscopica
forme più lievi di SCAD

75% di quelli con la forma D ha
richiesto un trattamento aggiuntivo
con prednisone



**Prevenzione
delle recidive**

Prevenzione secondaria

Si dovrebbe
consigliare una
**dieta ricca di
fibre** nei
pazienti con una
storia di
diverticolite
acuta?

Risposta: SI, si dovrebbe
AGA suggerisce una dieta
ricca di fibre o
l'integrazione di fibre in
pazienti con una storia di
diverticolite acuta
(25G/DIE)

**Conditional
recommendation, very
low quality of
evidence**

Si dovrebbe
sconsigliare il
consumo di frutta
a guscio e/o
semini nei pazienti
con una storia di
diverticolite acuta?

- **No, non si dovrebbe**
- L'AGA suggerisce di NON consigliare di evitare il consumo di frutta a guscio e/o semi
- **Conditional recommendation, very-low quality of evidence**
- In uno studio su **47.228 uomini** osservata **associazione inversa** tra la quantità di consumo di frutta a guscio e popcorn e il **rischio di diverticolite**
- **Nessuna associazione** tra consumo di mais e diverticolite o tra consumo di noci, popcorn o mais e **sanguinamento diverticolare**

Tp nella prevenzione secondaria

- **3,5 g di fibre 2/die** con o senza 1 sett/mese **rifaximina** (400 mg b.i.d.) per 1 anno:
Recidive nel 10,4% nella rifaximina più fibre vs 19,3% solo fibra.
- **Mesalazina**: due randomizzati, in doppio cieco, multicentrici controllati con placebo e metanalisi **non hanno mostrato da sola effetto positivo** nella prevenzione delle recidive
- **Rifaximina** (800 mg al giorno, 10 giorni al mese) + efficace della mesalazina (2,4 g al giorno, 10 giorni al mese) nella prevenzione di recidiva di diverticolite acuta

Dig Liver Dis 2013; 45 104–109

Colorectal Dis. Epub ahead of print 9 March 2018

Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 1397–1404..

La mesalazina
deve essere
consigliata dopo
una diverticolite
acuta non
complicata?

- **L'AGA non esprime parere favorevole**
- Non previene la diverticolite ricorrente
- Non migliora i sintomi gastrointestinali cronici dopo un episodio di diverticolite acuta non complicata.

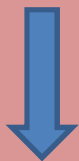
**Strong recommendation,
moderate quality of evidence**

Approccio chirurgico AUD



Modifiche nell'ultimo decennio

Recidiva AUD fino al 20% dei pazienti con episodi successivi più rischiosi in termini di complicanze



intervento chirurgico dopo 1 o 2 episodi di AUD
giovani e negli obesi

Studi più recenti

Outcome della recidiva non peggiore del primo episodio

Una revisione sistematica ha rilevato che solo il 6% dei pazienti perforazione coperta aveva bisogno di un intervento chirurgico di emergenza

Decisione personalizzata
fattori di rischio
(immunosoppressione, uso di FANS, collagenopatie)
stenosi, fistole o emorragie diverticolari ricorrenti

Gastroenterology. 2019 Apr; 156(5):1282-1298.e
Surg Infect (Larchmt). 2018 May/Jun; 19(4):362-368.

PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE E DEL SANGUINAMENTO



AGIRE SU FATTORI DI RISCHIO:

L'uso prolungato di FANS, corticosteroidi e oppiacei è associato ad un aumentato rischio di perforazione nel contesto della diverticolite acuta sinistra

Evitare assunzione di FANS se possibile

AGA 2015

Japan Gastroenterological Association 2

L'aspirina deve essere evitata in pz con storia di AUD?

No

Si raccomanda di riprendere la terapia antiplastrinica dopo la conferma dell'emostasi.

Conditional recommendation, very-low quality of evidence.

L'interruzione dell'aspirina è associata a tasso **più basso di recidiva**, ma anche maggior numero di eventi cardiovascolari avversi

(Studi di coorte retrospettivi)

AGA 2015

Japan Gastroenterological Association 2

TAO può essere
ripresa dopo un
sanguinamento
diverticolare?

Se sì, quando?



- **SI**
- si raccomanda di riprendere la TAO dopo la conferma dell'emostasi.

Quality of evidence: C

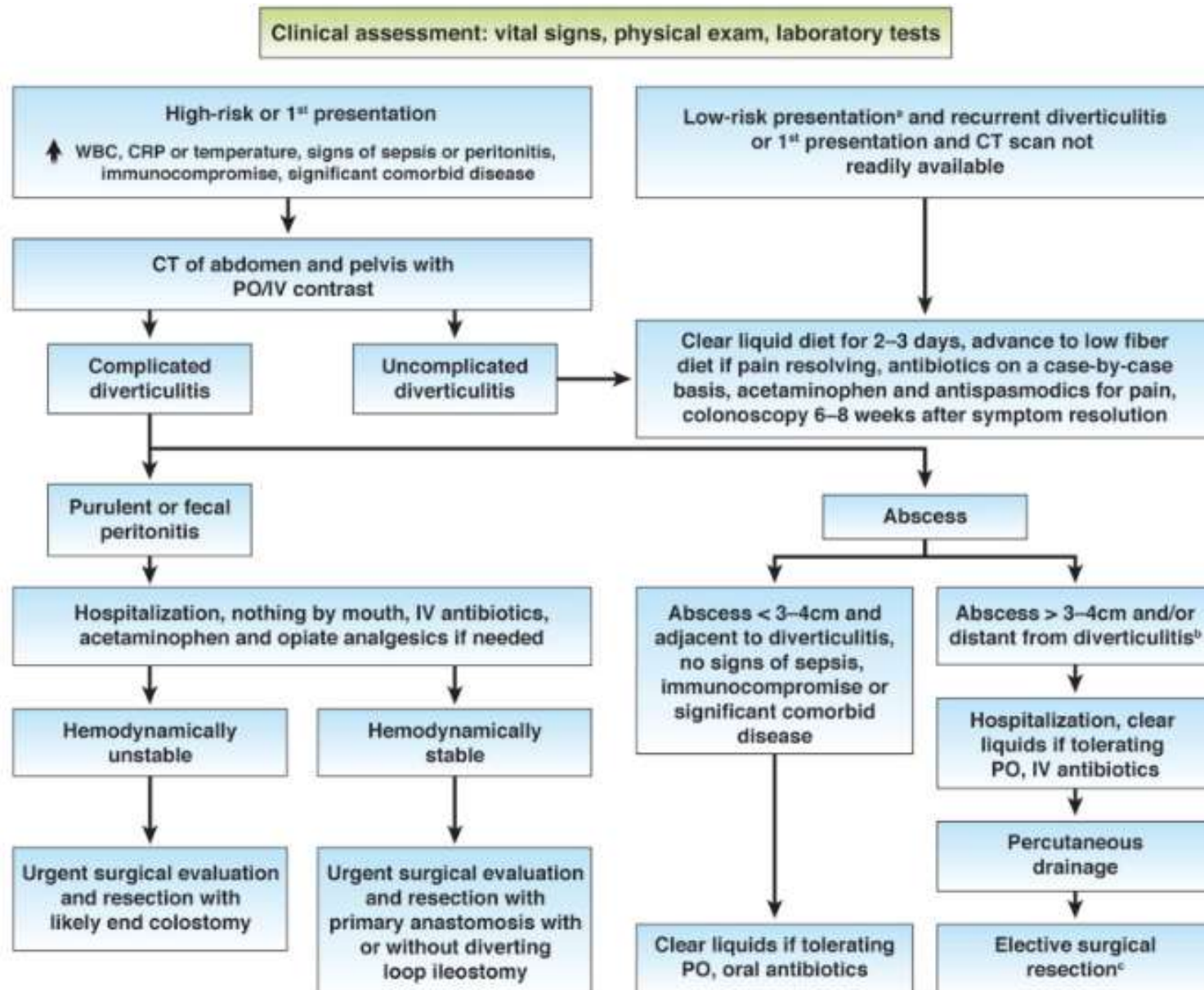
Strength of recommendation: Do it

Agreement rate: 100%

- La somministrazione della TAO ≤ 7 giorni dopo l'interruzione si associa **a minor rischio di tromboembolia** rispetto ad una reintroduzione tardiva (>30 gg)

Japan Gastroenterological Association 2014

Am J Cardiol 2014; 1134: 662–668



CONCLUSIONI



- I probiotici, 5-ASA, rifaximina (da soli, in combinazione, o in sequenza) possono avere un ruolo nella gestione di Sudd ma che necessita di essere meglio definito con RCT
- L'assunzione di fibre riduce le complicanze della malattia diverticolare
- I FANS devono essere evitati in pazienti con anamnesi di diverticolite; semi e noci non devono essere evitati
- La cardioASA, anticoagulanti possono essere ripresi dopo un sanguinamento diverticolare, una volta accertata l'emostasi
- L'uso di antibiotici dovrebbe essere limitato nella diverticolite acuta non complicata
- La colonscopia deve essere eseguita dopo la risoluzione della diverticolite acuta se non eseguita di recente
- La necessità della chirurgia elettiva dopo diverticolite deve essere valutata caso per caso