

Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant

Results of an open, uncontrolled multicenter study

A. COLECCHIA, A. VESTITO, A. LA ROCCA, F. PASQUI, A. NIKIFORAKI, D. FESTI
and the Symbiotic Study Group*

Aim. Irritable bowel syndrome (IBS) is frequently associated with an imbalance in intestinal bacteria. To date, few studies have evaluated the efficacy and safety of probiotic administration in patients with constipation-variant IBS. A new agent recently available in clinical practice is a symbiotic consisting of a probio-

*Department of Internal Medicine
and Gastroenterology
University of Bologna, Bologna*

*) Collaborative investigators of the study included: F. Abruzzo, Chirurgia Generale, O.C.R. Giovanni Paolo II, Sciacca (AG); N. Almureden, Chirurgia, Ospedale di Budrio (BO); A. Angiolucci, Gastroenterologia, Ospedale San Donato, Arezzo; A. Arrigoni, S.C. Gastroenterologia 2, ASO S. Giovanni Battista, Torino; A. Balzano, U.O.C. Gastroenterologia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli; G. Brandimarte, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Cristo Re, Roma; M. Buono, U.O. Gastroenterologia, Ospedale di Rho, Rho (MI); G. Calcamuggi, Medicina Interna, Casa di Cura S. Luca, Pecetto (TO); G. Cammarota, Istituto di Medicina Interna, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; G. Campana, U.O.C. di Gastroenterologia, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA); G. Cotticelli, IV Medicina Interna e Epatologia, Poliambulatorio, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli; R. Cuomo, Gastroenterologia, A.O.U. Federico II, Napoli; F. D'Amore, Servizio di Endoscopia Digestiva, Casa di Cura Villa Salus, Messina; I. De Felici, Gastroenterologia e Endoscopia, Ospedale Sandro Pertini, Roma; A. Dell'Anna, Chirurgia Generale, Ospedale Vito Fazzi, Lecce; A. Di Bona, Chirurgia Generale, Ospedale G.F. Ingrassia, Palermo; D. Di Cesare, Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Paolo, Napoli; A. Di Napoli, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, S. Giovanni Bosco, Torino; L. Sughera, Servizio Motilità e Endoscopia Digestiva, Dipartimento Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale San Giovanni Battista, Torino; I. Febbraio, Gastroenterologia e Endoscopia, Ospedale Sandro Pertini, Roma; G. Ferrini, U.O. Gastroenterologia, Presidio Ospedaliero Benzetti, Lanciano (CH); G. Fornaciari, Gastroenterologia, Ospedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; S. Gallo, Chirurgia, Ospedale di Budrio (BO); G. Glielmo, Chirurgia, Ospedale di Eboli (SA); G. Iafrancesco, UOC Medicina, Ospedale di Frascati, Frascati (Roma); M. La Barbera, UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale G.B. Grassi, Ostia (Roma); R. Lavanda, Gastroenterologia, Ospedale S. Maria Delle Grazie, Pozzuoli (NA); A. Manca, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Croce, Cuneo; F. Matarazzo, Malattie Infettive, Ospedale Dono Svizzero, Formia (LT); C. Mazzei, Chirurgia Generale, Ospedale Civile Giannuzzi, Manduria (TA); S. Monastra, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, P.O. San Gennaro, Napoli; M. Montalto, Istituto di Medicina Interna, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; F. Morace, Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, P.O. San Gennaro, Napoli; R. Murgia, Gastroenterologia Ospedale Ss. Trinità, Cagliari; N. Pagano, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Presidio Ospedaliero Molinette, Torino; A. Pio, Palieri Poliambulatorio - Gastroenterologia Distretto I, ASL Foggia 03, Foggia; A. Panarese, Gastroenterologia, Ospedale S. Maria Delle Grazie, Pozzuoli (NA); D. Paraocchi, Ambulatorio Endoscopia Digestiva, Casa di Cura Madonna Del Rimedio, Oristano; A. Peccetti, Endoscopia, Ospedali Riuniti della Val di Chiana, Siena; A. Perasso, U.O.C. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Martino, Genova; M. Perego, Endoscopia Digestiva, Policlinico S. Matteo, Pavia; R. Piscopo, Gastroenterologia, Ospedale Evangelico Villa Betania, Napoli; S. Rizzi, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Bari; M. Romano, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; S. Rosati, UOS Gastroenterologia - Medicina, Ospedale Civile, Jesi (AN); G. Santoro, Gastroenterologia, Ospedale Civile, Ostuni (BR); E. Surrenti, Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; E. Villa, Gastroenterologia, Policlinico di Modena, Modena.

Address reprint requests to: A. Colecchia, MD, Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: acolecchia@med.unibo.it

tic, *Bifidobacterium longum* W11, and the short chain oligosaccharide prebiotic Fos Actilight. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of this symbiotic in patients with constipation-variant IBS.

Methods. A total of 636 patients (250 men, 386 women) diagnosed with constipation-type IBS according to the Roma II criteria were enrolled in 43 centers and received the symbiotic at a dose of 3 g/die for at least 36 days. A validated questionnaire investigating symptoms and stool frequency was administered before and after treatment.

Results. Based on patient responses to visual scale items, frequency increased significantly after treatment in the "no symptom" class from 3% to 26.7% for bloating and from 8.4% to 44.1% for abdominal pain ($P < 0.0001$). In the more severe symptoms classes (moderate-severe), symptom frequency dropped significantly from 62.9% to 9.6% and from 38.8% to 4.1% for bloating and abdominal pain, respectively. Stool frequency significantly increased from 2.9 ± 1.6 times/week to 4.1 ± 1.6 times/week.

Conclusions. The study product can increase stool frequency in patients with constipation-variant IBS and reduce abdominal pain and bloating in those with moderate-severe symptoms.

Key words: **Probiotics - Prebiotics - Intestinal microflora.**

Various bacterial strains inhabit the human gut, some of which play an important role in correct physiological function.¹ Intestinal anaerobic microflora provides a source of energy for the host by metabolizing undigestible carbohydrates and transforming proteins into short chain fatty acids, which can then be absorbed.² Besides synthesizing vitamins³ and essential amino acids,⁴ the gut microflora also acts as an efficient barrier against pathogens.⁵ *Bifidobacteria spp.* are dominant in the intestinal ecosystem and exert an efficient antibacterial action against such nondominant potentially pathogenic species as *Clostridium perfringens* and *Escherichia coli*.⁶ Oral administration of probiotics has been shown to modify fermentation in the large intestine by increasing the absolute count of *Lactobacillus* and *bifidobacteria* in the stool,⁷ whereas the association with a prebiotic facilitates the proliferation of *bifidobacteria* and oth-

er non pathogens.⁸ A symbiotic drug (zir fos® Alfa Wassermann, Alanno Scalo, Pescara, Italy) has recently become available in clinical practice; the preparation consists of a probiotic, *Bifido-bacterium longum* W11 (*Bifidobacterium longum* is known to antagonize the action of pathogens), and the short chain oligosaccharide prebiotic, Fos Actilight. When administered at high doses together with its best nutrient, a specific strain of *bifidobacteria* creates a favourable condition that guides the probiotic into the large intestine so as to maintain correct equilibrium of gut microflora.⁹ Changes in fermentation by intestinal bacteria lead to normalisation of gas production and acidification of luminal pH, thus benefitting the whole organism.¹⁰

Irritable bowel syndrome (IBS), a gastrointestinal disorder clinically characterized by concomitant abdominal pain or discomfort and altered bowel habits¹¹ is frequently associated with an imbalance in the different species of intestinal bacteria.¹² Alterations in bowel habits include diarrhoea and constipation, or both. Few studies have evaluated the efficacy and safety of probiotic administration in IBS patients. Concepts concerning the use of probiotics in patients with constipation-variant IBS are scattered and inconclusive.¹³

To address this issue, we conducted a multicenter study to evaluate the efficacy of the symbiotic in treating clinical symptoms and frequency of bowel movements in patients with IBS.

Materials and methods

Patients

In all, 43 centers participated in the study, each of which enrolled an average of 15 subjects. The male to female ratio was 0.65 and the patient age range was from 18 to 80 years. All patients had a diagnosis of constipation-type IBS based on the Roma II criteria,¹⁴ had undergone at least one gastrointestinal (GI) imaging study during the last 5 years (lower endoscopy, abdominal ultrasound, barium

enema) and laboratory studies (blood chemistry liver enzymes, complete blood count) prior to the study. In principle, therefore, each patient should have experienced for at least 12 weeks (not necessarily consecutively) in the 12 months prior to the study episodes of abdominal discomfort or pain with the following features:

- pain relieved on defecation and /or
- pain associated with a change in frequency of defecation and/or stool form.

Other inclusion criteria were:

- frequency of evacuation <3 times/week;
- hard stools;
- forced evacuation.

Patients with organic constipation, psychiatric disorders or neoplastic diseases or those with other alarming symptoms (weight loss, rectal bleeding, etc.) were excluded from the study, as were those who seemed poorly compliant or had had abdominal surgery, Caesarean section, tubal ligation, hysterectomy or inguinal hernia repair.

Study design

This open, uncontrolled, multicenter study was carried out in 43 institutions throughout the country. A validated questionnaire¹⁵ given to all patients at enrolment and at the end of the study investigated abdominal symptoms, stool frequency, concomitant treatments and/or diseases. Specific parameters (number of bowel movements per week, abdominal distension and bloating) were evaluated using a visual analog scale (VAS)¹⁶ graded from 0, no symptoms, to 10, severe symptoms; abdominal pain was evaluated using a 5-point scale from 0, no symptoms, to 4 for severe symptoms that compromised daily activities. The questionnaire included items on drug tolerability and subjective judgment of treatment efficacy in relieving symptoms.

The study product was given at a dose of 3 g (one bag) daily for at least 36 days. At 1 month after the end of treatment, the patients' clinical conditions were evaluated.

No standardized diet was administered during the study period; any drugs likely to alter

TABLE I.—Patient demographics and clinical characteristics (mean±SD).

	Men	Women	P
Patients (no)	250	386	
Age (yrs)	52±15	50±16	—
Weight (kg)	76.2±9.1	62.4±10.5	NS
Duration of constipation (average no. of years)	5.54±7.7	7.14±9.3	NS

GI motility or long-term antibiotics were withdrawn at the start of the study.

The local ethics committee approved the study protocol and the patients gave their informed consent.

Statistical analysis

Descriptive statistical variables were average, minimum and maximum standard deviation, absolute ratio and relative ratio for quantitative variables. Pre- and post-treatment variables (bloating and abdominal pain) and the end-study conclusion were compared using the McNemar-Bowker symmetry test; variability between the average values of the pre- and post-treatment variables "stool frequency/week" and "abdominal distension" was evaluated using the t-test for paired data. P values <0.05 were considered significant. The statistical analysis was performed using the SPSS Statistical Package, version 10.0.

Results

Of the 645 subjects enrolled, 636 (98%) (250 men, 386 women) completed the study; 9 refused to take the drug. Table I reports patient demographics and clinical characteristics. No differences in age, weight and average duration of constipation were found between men and women. At enrolment, 35.8% of the subjects stated they were not taking any drugs, 27.7% reported intake of dietary fiber and 26.6% use of laxatives. The VAS responses to the items investigating the effect of symbiotic administration on bloating and abdominal pain are shown in Table II. In the "no symptoms" class, frequency significantly increased (P<0.0001) from 3% to 26.7%

TABLE II.—Effect of symbiotic administration on bloating and abdominal pain.

Symptoms	Before treatment	After treatment	Δ	P
Bloating (%)				
Absence	3	26.7	+23.7	<0.0001*
Mild/medium	34.1	63.7	+29.6	
Moderate/severe	62.9	9.6	-53.3	
Abdominal pain (%)				
Absence	8.4	44.1	+35.7	<0.0001*
Mild/medium	52.8	51.8	+1	
Moderate/severe	38.8	4.1	-34.7	

*) By symmetry test.

TABLE III.—Effect of symbiotic administration of bloating.

		After treatment					Total
		Absence	Mild	Medium	Moderate	Severe	
Before treatment	Absence	16	1	1	1	0	19
		84.2%	5.3%	5.3%	5.3%	0%	
	Mild	27	30	1	0	0	58
		46.6%	51.7%	1.7%	0%	0%	
	Medium	55	72	31	1	0	159
		34.6%	45.3%	19.5%	0.6%	0%	
	Moderate	53	139	46	26	3	267
		19.9%	52.1%	17.2%	9.7%	1.1%	
	Severe	19	43	41	21	9	133
		14.3%	32.3%	30.8%	15.8%	6.8%	
	Total	170	285	120	49	12	636

McNemar-Bowker symmetry test $P < 0.001$.

for bloating and from 8.4% to 44.1% for abdominal pain, whereas in the more severe symptoms classes (moderate-severe) treatment produced a significant reduction from 62.9% to 9.6% ($P < 0.0001$) in frequency of bloating (moderate-severe) and from 38.8% to 4.1% in abdominal pain (moderate-severe) (Table II). Tables III and IV show changes in symptom frequency. No differences in treatment efficacy were found between men and women or between the different age classes.

Treatment significantly increased stool frequency from 2.9 ± 1.6 times/week at enrolment to 4.1 ± 1.6 times/week by the end of treatment ($P < 0.001$) (Figure 1).

The symmetry test resulted statistically significant ($P < 0.001$) when applied to the patients' subjective judgment at the end of treatment and during follow-up: 533 patients

(83.8%) referred experiencing improved symptoms immediately after treatment, but the number of subjects reporting an improvement in symptoms during the follow-up period decreased ($n = 402$, 63.2%) and the rates of stabilized clinical conditions or worsening of symptoms increased (Figure 2).

Treatment was well tolerated; all patients concluded the study. No significant side effects were observed other than mild transient episodes of diarrhea in 6 patients (0.9%).

Discussion

The study results demonstrate that the administration of a symbiotic preparation to patients with IBS can significantly modify not only the clinical picture, by reducing predominant symptoms of abdominal pain and

TABLE IV.—Effect of symbiotic administration on abdominal pain.

		After treatment					Total
		Absence	Mild	Medium	Moderate	Severe	
Before treatment	Absence	51 96.2%	2 3.8%	0 0%	0 0%	0 0%	53
	Mild	77 63.1%	43 35.2%	1 0.8%	1 0.8%	0 0%	122
	Medium	95 44.8%	86 40.6%	30 14.2%	1 0.5%	0 0%	212
	Moderate	45 25.7%	82 46.9%	34 19.4%	14 8%	0 0%	175
	Severe	11 14.9%	36 48.6%	17 23%	8 10.8%	2 2.7%	74
Total		279	249	82	24	2	636

McNemar-Bowker symmetry test P<0.001.

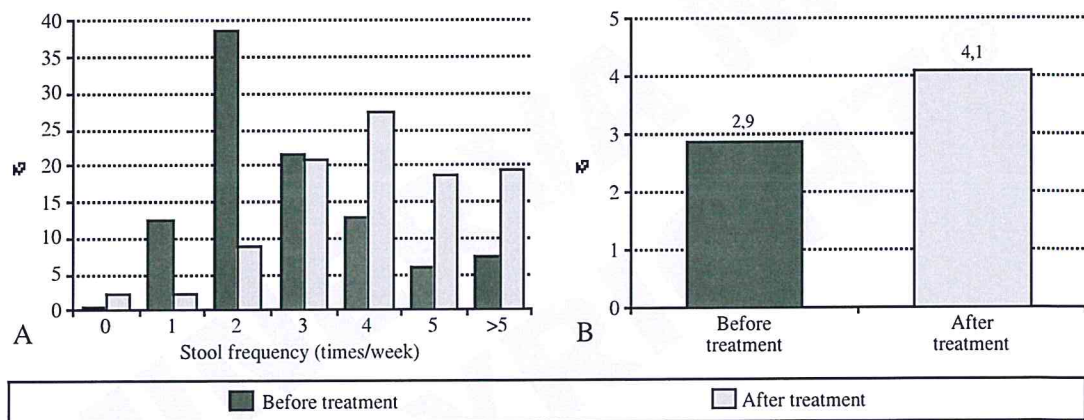


Figure 1.—A, B) Effect of symbiotic administration on stool frequency (times/week).

bloating in patients with moderate to severe symptoms at enrolment, but also improve intestinal function by significantly increasing the weekly number of bowel movements. An additional consideration is patient judgment of treatment efficacy. At the end of the active period of treatment, the majority reported a general improvement in their clinical condition. However, the long-term positive effects of treatment were partially lost during the follow-up period; in fact, in some cases symptoms recurred after treatment was suspended.

The role of gut microflora, and its alterations in particular, in determining changes in symptom frequency in IBS patients has been

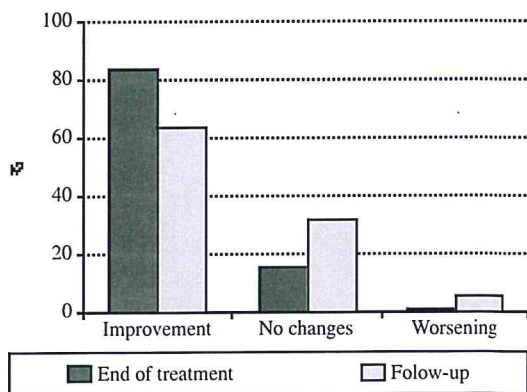


Figure 2.—Effect of symbiotic administration on patients with irritable bowel syndrome (IBS): subjective judgement.

recently examined.¹⁷⁻²⁰ Such patients have been found¹⁸ to have fewer *Lactobacillus spp.*, *E. coli spp.* and *bifidobacteria* in the fecal microflora than healthy controls. In a study by Bradley *et al.*²¹ a predominance of *E. coli*, *Proteus spp.* and *Clostridium spp.* was reported. However, although the microflora composition of subjects affected by IBS differs from that of healthy controls, the role of intestinal ecology in IBS pathogenesis remains unclear. More data are available on the role of microflora in the clinical onset of IBS symptoms. Alterations in microflora were shown to correlate with abnormal fermentation and increased gas production, in hydrogen in particular, which may then be responsible for the development of symptoms.¹² Recently, altered intestinal microflora in IBS patients was documented using a lactose breath test (LBT): 84.7% showed a positive LBT, suggesting the presence of intestinal bacterial overgrowth.²² In these patients, antibiotic treatment normalized LBT values and significantly improved the clinical picture. These results suggest a tight link between IBS, altered intestinal microflora and clinical manifestations.¹⁷

However, no definitive data are available on the efficacy of probiotics in patients with IBS.²³ Nobaek *et al.*²⁴ demonstrated that the administration of *lactobacillus* correlates with a reduction in abdominal pain and flatulence. When treating patients with constipation-variant IBS, one challenge is to increase stool frequency, a goal that cannot be achieved with the use of probiotics alone. The fecal mass has to be increased with the administration of other drugs that act not only on intestinal ecology but on intestinal motility as well. Gibson *et al.*²⁵ confirmed that the administration of unabsorbable carbohydrates such as oligofructose and inulin increased stool frequency by augmenting fecal hydration and fecal mass. Hidaka *et al.*²⁶ found an increase in the number of bowel movements in 73% of subjects tested with Fos for a period of 6 weeks. Changes in intestinal transit is one of the mechanisms commonly claimed responsible for the onset of clinical symptoms in IBS patients. Specifically, a recent study found a reduction in phase III interdi-

gestive motility in IBS patients with bacterial overgrowth and that the eradication of bacterial overgrowth normalized intestinal motility.²⁷ Our results are in line with studies that demonstrated that the combined use of prebiotics and probiotics accelerates intestinal transit and modifies gut microflora. This effect could be responsible for resolving the clinical manifestations of IBS. The increased frequency of weekly bowel movements recorded in our study can be explained by the specific characteristics of the symbiotic tested. The symbiotic preparation includes strains of *Bifidobacterium longum* W11, one of the most common gut microflora species, and fructose oligosaccharides, which may promote the development of *bifidobacteria*, in addition to exerting a primary action on intestinal motility.

Conclusions

This multicenter study, although conducted with an open design, suggests that the administration of a symbiotic agent in patients with constipation-variant IBS may enhance intestinal function and significantly improve clinical symptoms of the condition.

Further studies are needed to confirm these results; randomized, clinical studies will be required to define the clinical role of symbiotic administration in patients with IBS.

References

1. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;360:512-9.
2. Cummings JH, Macfarlane GT. A review. The control and the consequence of bacteria fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991;70:443-59.
3. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997;6 Suppl:S43-S45.
4. Torrallardona D, Harris CL, Milne E, Fuller MF. Contribution of intestinal microflora to lysine requirements in non-ruminants. *Proc Nutr Soc* 1993;52:153A.
5. Teitelbaum JE, Walzer WA. Nutritional impact of pre and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr* 2002;22:107-38.
6. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994;77:412-20.
7. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000;71 Suppl:1682S-7S.
8. Gibson GR, Ottaway PB, Rastall RA. Prebiotics: new

- developments in functional foods. Oxford: Chandos Publishing Ltd.; 2000.
9. Van Loo JAE. Prebiotics promote good health. The basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol* 2004;38 Suppl 3:S70-S75.
 10. Salminen S, Bouley C, Boutron-Routron MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR *et al*. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80 Suppl 1:S147-71.
 11. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus. Boston: Little Brown; 1994.
 12. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-9.
 13. Floch MH, Hong-Curtiss JA. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;3:343-50.
 14. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F *et al*. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 2:10-22.
 15. Neri M, Laterza F, Howell S, Di Gioacchino M, Festi D, Ballone E *et al*. Symptoms discriminate irritable bowel syndrome from organic gastrointestinal diseases and food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:981-8.
 16. Ten Berg MJ, Goetsch WG, Van den Boom G, Smout AJ, Herings RM. Quality of life of patients with irritable bowel syndrome is low compared to others with chronic diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:475-81.
 17. Madden JAJ, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 1:S67-S72.
 18. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982;5:185-94.
 19. Camilleri N. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-68.
 20. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K *et al*. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
 21. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, Hunter JO. Instability in the fecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol* 1987;23:29-32.
 22. Pimentel M, Chow EJ, Lin H. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-9.
 23. Thompson WG. Probiotics for irritable bowel syndrome: a light in the darkness? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1135-6.
 24. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-8.
 25. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cunnings J. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995;108:975-82.
 26. Hidaka H, Tashiro Y, Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobacteria Microflora* 1991;10:65-79.
 27. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002;47:2639-43.

Effetto di una preparazione simbiotica sulle manifestazioni cliniche della sindrome dell'intestino irritabile variante stipsi: risultati di uno studio multicentrico, aperto, non controllato

L'intestino umano racchiude differenti ceppi batterici, alcuni dei quali sono molto importanti per una corretta funzione fisiologica¹. La microflora anaerobica intestinale può, infatti, rappresentare una sorgente di energia per l'ospite attraverso il metabolismo di carboidrati non digeribili e la trasformazione di proteine in acidi grassi a catena corta, che possono essere successivamente assorbiti². La microflora intestinale è in grado di sintetizzare vitamine³ così come aminoacidi essenziali⁴ e agisce anche come un'efficace barriera contro i patogeni⁵. È stato dimostrato che le *Bifidobacteria spp.* sono dominanti nell'ecosistema intestinale e hanno un'efficace azione antibatterica contro le specie non dominanti e potenzialmente patogene, quali *Clostridium Perfringens* ed *Escherichia Coli*⁶. È stato dimostrato che la somministrazione orale di probiotici modifica il mecca-

simo di fermentazione nell'intestino crasso, aumentando la conta assoluta di *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* nelle feci⁷, mentre l'associazione con un prebiotico facilita la proliferazione di *Bifidobacteria* e altri non patogeni⁸. Recentemente, è diventato disponibile nella pratica clinica un farmaco simbiotico (zir fos® Alfa Wassermann, Alanno Scalo, Pescara, Italia); questa preparazione è costituita da un probiotico, *Bifidobacterium longum* W11 (è noto che *Bifidobacterium longum* antagonizza l'azione dei patogeni), e dal prebiotico costituito da un oligosaccaride a catena corta Fos Actilight. La somministrazione di alti dosaggi di uno specifico ceppo di bifidobatterio insieme al suo migliore nutriente crea una condizione favorevole per guidare il probiotico nell'intestino così come per mantenere un corretto equilibrio della microflora intestinale⁹.

Cambiamenti nell'attività fermentativa dei batteri intestinali conducono a una normalizzazione della produzione di gas e a un'acidificazione del pH luminale con risultati positivi per l'intero organismo ¹⁰.

La sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS), che, dal punto di vista clinico, è caratterizzata dalla coesistenza di dolore e/o gonfiore addominale e dall'alterazione dell'alvo ¹¹, è frequentemente associata alla modificazione dell'equilibrio fra le differenti specie di batteri intestinali ¹². Le alterazioni dell'alvo possono essere rappresentate da diarrea, stipsi o da entrambe. Attualmente sono disponibili pochi studi sull'efficacia e la sicurezza della somministrazione di probiotici in pazienti con IBS; inoltre i dati sull'uso di probiotici in pazienti con IBS variante stipsi sono scarsi e contrastanti ¹³.

È stato condotto, pertanto, uno studio multicentrico per valutare l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione di simbiotici sui sintomi e sulla frequenza di evacuazione in pazienti con IBS.

Materiali e metodi

Pazienti

Hanno partecipato allo studio 43 centri; per ciascun centro è stata arruolata una media di 15 soggetti, con un rapporto M/F di 0,65 ed età dei pazienti variabile da un minimo di 18 anni a un massimo di 80 anni. Tutti i pazienti avevano una diagnosi di IBS variante stipsi, secondo i criteri di Roma II ¹⁴ e la disponibilità di almeno un esame di imaging gastrointestinale (GI) durante gli ultimi 5 anni (endoscopia del tratto inferiore, ecografia addominale, clisma baritato) e di indagini di laboratorio (ematochimica degli enzimi epatici, esame emocromocitometrico completo). Ciascun paziente doveva riferire nei precedenti 12 mesi gonfiore addominale o dolore con le seguenti caratteristiche per almeno 12 settimane (non necessariamente consecutive):

— dolore che viene alleviato con la defecazione e/o

— dolore associato a un cambiamento nella frequenza di evacuazione e/o nella forma delle feci.

Inoltre, avrebbe dovuto essere presente almeno una delle seguenti condizioni:

- frequenza di evacuazione < 3 volte a settimana;
- feci dure;
- evacuazione forzata.

I pazienti con stipsi organica, malattie psichiatriche o neoplastiche, e quelli con altri sintomi di allarme (calo ponderale, emorragia rettale ecc.) sono stati esclusi dallo studio. Inoltre sono stati esclusi coloro che sembravano avere una scarsa compliance o quelli che erano stati sottoposti a chirurgia addominale, taglio cesareo, legatura delle tube, isterectomia o riparazione dell'ernia inguinale.

Disegno dello studio

Questo è uno studio multicentrico in aperto non controllato, condotto in 43 istituzioni distribuite omogeneamente dal nord al sud d'Italia. A tutti i pazienti è stato somministrato un questionario validato ¹⁵ all'arruolamento e al termine dello studio, con lo specifico scopo di indagare su sintomi addominali, frequenza di evacuazione, trattamento e/o malattie concomitanti. Parametri specifici, quali il numero di evacuazioni per settimana e la presenza di sintomi come distensione addominale e gonfiore, sono stati valutati sulla base di una scala visioanalogica graduata (*visual analogue scale*, VAS) ¹⁶ (da 0, assenza del sintomo, a 10, sintomo severo); il dolore addominale, invece, è stato valutato usando una scala graduata variabile da 0, nessun sintomo, a 4, sintomo severo che compromette l'attività quotidiana. Il questionario, inoltre, ha indagato sulla tollerabilità del farmaco e sull'impressione soggettiva riguardante l'efficacia sui sintomi.

Tutti i soggetti hanno ricevuto il simbiotico al dosaggio di 3 g (una bustina) al giorno per almeno 36 giorni. A 1 mese dalla fine del trattamento, le condizioni cliniche di ciascun paziente sono state valutate tramite intervista telefonica o visita medica.

Durante lo studio non è stata somministrata alcuna dieta standardizzata né alcun farmaco in grado di alterare la motilità GI e il trattamento a lungo termine con antibiotici è stato sospeso all'inizio dello studio.

La Commissione Etica locale ha approvato il protocollo dello studio ed è stata ottenuta la sottoscrizione di un consenso informato da parte di tutti i pazienti.

Analisi statistica

Come variabili quantitative sono state usate variabili statistiche descrittive quali media, deviazione standard minima e massima, rapporto assoluto e relativo. Il confronto fra le variabili pre e post-trattamento (gonfiore e dolore addominale) così come la conclusione a fine studio sono state compiute con il test di McNemar-Bowker per la simmetria, mentre la variabilità fra i valori medi delle variabili pre e post-trattamento "frequenza di evacuazione/settimana" e "distensione addominale" è stata valutata usando un t-test per dati appaiati. Sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$. L'analisi statistica è stata condotta usando il SPSS Statistical Package, versione 10.0.

Risultati

Sono stati studiati 636 di 645 (98%) pazienti (250 di sesso maschile, 386 di sesso femminile). Nove pazienti si sono rifiutati di assumere il farmaco. La Tabella I riporta le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata: non è stata osservata alcuna differenza in termini di età, peso e di durata media del periodo di stipsi fra sesso maschile e ses-

so femminile. All'arruolamento, il 36,8% dei soggetti ha dichiarato di non assumere alcun farmaco, il 27,7% ha riferito di assumere fibre e il 26,6% lassativi. L'effetto della somministrazione di simbiotico sul gonfiore e sul dolore addominale, graduati secondo la scala visiva, è mostrato in Tabella II: un aumento significativo ($P < 0,0001$) della frequenza del sintomo è stato presente nella classe asintomatica dal 3% al 26,7% per quanto riguarda il gonfiore e dall'8,4% al 44,1% per il dolore addominale. Al contrario, nelle classi più gravi (sintomo moderato e severo), la somministrazione del simbiotico ha indotto una riduzione significativa ($P < 0,0001$) nella frequenza del sintomo, sia per il gonfiore (sintomo moderato/severo dal 62,9% al 9,6%) sia per il dolore addominale (sintomo moderato/severo dal 38,8% al 4,1%) (Tabella II). Nelle Tabella III e nella Tabella IV sono esposti i cambiamenti nella frequenza del sintomo. Non è stata documentata alcuna differenza in termini di efficacia fra sesso maschile e sesso femminile e nelle diverse classi di età.

Il trattamento ha influenzato in modo significativo la frequenza di evacuazione: infatti, è stato documentato un aumento significativo ($P < 0,001$) da $2,9 \pm 1,6$ volte a settimana all'arruolamento a $4,1 \pm 1,6$ volte a settimana al termine del trattamento (Figura 1).

Inoltre, il test per la simmetria è risultato statisticamente significativo ($P < 0,001$) quando applicato all'impressione soggettiva avuta dal paziente al termine del trattamento e durante il follow-up: 533 pazienti (83,8%) hanno riferito un miglioramento dei loro sintomi immediatamente dopo il trattamento, mentre durante il follow-up il numero di soggetti che ha riportato un miglioramento dei sintomi è diminuito ($n = 402$, 63,2%) e la frequenza dei casi riportati di stabilità delle condizioni cliniche o di peggioramento sintomatologico è aumentata (Figura 2).

Il trattamento è stato ben tollerato e tutti i pazienti di ciascun centro hanno concluso lo studio; infatti, non sono stati osservati effetti collaterali significativi e sono stati registrati solo episodi lievi e transitori di diarrea in 6 pazienti (0,9%).

Discussione

I risultati di questo studio dimostrano che la somministrazione di una preparazione simbiotica a pazienti con IBS può modificare significativamente non solo il quadro clinico, mediante la riduzione dei sintomi predominanti, quali dolore addominale e gonfiore in pazienti con sintomi da moderati a severi, ma anche la funzione intestinale, aumentando significativamente la frequenza settimanale di defecazione. Un'ulteriore considerazione riguarda la percezione del paziente dell'efficacia del trattamento: al termine del periodo attivo di trattamento la maggior parte dei pazienti ha riferito un miglioramento generale della propria condizione clinica. Tuttavia, gli effetti positivi

vi a lungo termine del trattamento potrebbero essere parzialmente persi durante il periodo di follow-up; infatti, in alcuni casi, i sintomi si ripresentano dopo la sospensione del trattamento.

Recentemente è stato esaminato il ruolo della microflora intestinale, e principalmente delle sue variazioni, nel determinare cambiamenti nella frequenza dei sintomi in pazienti con IBS¹⁷⁻²⁰. Infatti, nei pazienti con IBS è stata dimostrata¹⁸ una riduzione delle specie *Lactobacillus*, *E. coli* e *Bifidobacteria* nella microflora fecale rispetto ai controlli sani, mentre Bradley *et al.*²¹ hanno riportato una predominanza delle specie *E. coli*, *Proteus* e *Clostridium*. Tuttavia, sebbene la composizione della microflora sia differente fra soggetti affetti da IBS e controlli sani, il ruolo dell'ecosistema intestinale nella patogenesi dell'IBS resta da chiarire. È disponibile un maggior numero di dati sul ruolo della microflora nell'insorgenza clinica dei sintomi di IBS. Infatti, è stato riportato che l'alterazione della microflora è correlata a una maggiore fermentazione, che, aumentando la produzione di gas, in particolare di idrogeno, può essere responsabile dello sviluppo del sintomo¹². Recentemente, nei pazienti con IBS è stata documentata un'alterazione della microflora intestinale per mezzo del breath test al lattosio (lactose breath test, LBT): l'84,7% dei pazienti ha presentato un LBT positivo, suggerendo la presenza di un'eccessiva crescita batterica intestinale²². In questi pazienti, il trattamento antibiotico conduce a una normalizzazione del LBT e a un miglioramento significativo del quadro clinico. Questi risultati suggeriscono una stretta associazione fra IBS, alterazione della microflora intestinale e manifestazioni cliniche¹⁷.

Tuttavia, non sono disponibili dati definitivi sull'efficacia dei probiotici in pazienti con IBS²³. Nobaek *et al.*²⁴ hanno dimostrato che la somministrazione di lattobacillo è correlata a una riduzione del dolore addominale e della flatulenza. Quando si trattano pazienti con IBS variante stipsi l'obiettivo principale, che non può essere raggiunto mediante l'uso di soli probiotici, è aumentare la frequenza di evacuazione. Un aumento della massa fecale deve essere raggiunto con la somministrazione di altri farmaci che agiscono non solo sull'ecologia intestinale, ma anche sulla motilità intestinale. Gibson *et al.*²⁵ hanno confermato che la somministrazione di carboidrati non assorbibili, quali oligofruttosio e inulina, ha indotto un aumento della frequenza di evacuazione attraverso un aumento dell'idratazione così come della massa fecale. Hidaka *et al.*²⁶ hanno registrato un aumento del numero di evacuazioni nel 73% dei soggetti testati con Fos per un periodo di tempo di 6 settimane. I cambiamenti nel transito intestinale rappresentano uno dei meccanismi giudicati comunemente responsabili dei sintomi clinici in pazienti con IBS. In particolare, è stata dimostrata una riduzione della fase 3 della motilità interdigestiva in pazienti con IBS ed eccessiva crescita batterica, e si è osservato che l'eradicazione dell'eccessiva crescita batterica ha indot-

to la normalizzazione della motilità intestinale ²⁷. La nostra pubblicazione è in accordo con gli studi che hanno dimostrato che l'uso combinato di prebiotici e probiotici determina un'accelerazione del transito intestinale così come una modificazione della microflora intestinale, e questo effetto potrebbe essere responsabile della risoluzione delle manifestazioni cliniche. In particolare, l'aumento della frequenza di evacuazioni settimanali documentato in questo studio può essere spiegato dalle caratteristiche specifiche del simbiotico esaminato. Infatti, la preparazione simbiotica include ceppi di *Bifidobacterium longum* W11, una delle specie più rappresentative della microflora intestinale, e oligosaccaridi di fruttosio, che possono promuovere lo sviluppo del bifidobatterio, oltre ad avere un'azione primaria sulla motilità intestinale.

Conclusioni

In conclusione, questo studio multicentrico, sebbene condotto in aperto, indica che la somministrazione di un agente simbiotico in pazienti con IBS variante stipsi può migliorare la funzione intestinale e indurre un miglioramento significativo della manifestazione clinica.

Sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati; in particolare saranno necessari studi clinici randomizzati per definire il ruolo clinico della somministrazione di simbiotico in pazienti con IBS.

Riassunto

Obiettivo. La sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS) è frequentemente associata

allo squilibrio della flora batterica intestinale. Pochi sono gli studi attualmente disponibili volti a valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di probiotici in pazienti con IBS variante stipsi. Recentemente è diventato disponibile nella pratica clinica un simbiotico costituito da un probiotico, *Bifidobacterium longum* W11, e da un prebiotico costituito da un oligosaccaride a catena corta Fos Actilight. L'obiettivo di questo studio era valutare l'efficacia sui sintomi e la tollerabilità di questo simbiotico in pazienti con IBS variante stipsi.

Metodi. Seicentotrentasei pazienti (250 di sesso maschile, 386 di sesso femminile) con diagnosi di IBS del tipo a predominanza di stipsi, secondo i criteri Roma II, sono stati arruolati in 43 centri e hanno ricevuto il simbiotico al dosaggio di 3 g/die per almeno 36 giorni. Prima e dopo il trattamento è stato somministrato un questionario validato per valutare i sintomi e la frequenza di evacuazione.

Risultati. Dopo il trattamento, secondo una scala visiva, nella classe asintomatica è stato registrato un aumento significativo della frequenza dei sintomi dal 3% al 26,7% per quanto riguarda il gonfiore e dall'8,4% al 44,1% per il dolore addominale ($P < 0,0001$). Nelle classi più gravi (sintomo moderato-severo), è stata riportata una riduzione significativa della frequenza del sintomo dal 62,9% al 9,6% e dal 38,8% al 4,1% per il gonfiore e il dolore addominale rispettivamente. È stato anche riportato un aumento significativo nella frequenza di evacuazione da $2,9 \pm 1,6$ volte a settimana a $4,1 \pm 1,6$ volte a settimana.

Conclusioni. Nei pazienti con IBS variante stipsi il simbiotico può aumentare la frequenza di evacuazione e in soggetti con sintomi moderati-severi può anche ridurre il dolore addominale e il gonfiore.

Parole chiave: Probiotici - Prebiotici - Microflora intestinale.