

Efficacia terapeutica del Lactobacillus GG in bambini con dolore addominale cronico: studio doppio cieco placebo controllo

*P. Gentile, AM. Magistà, VL Miniello, E. Lionetti, A. De Canio,
L. Cavallo, R. Francavilla*

SC Pediatria e Neonatologia – Stabilimento Ospedaliero Castellaneta, ASL TA
Pediatria – Dpt Biomedicina Età Evolutiva, Università degli Studi di Bari.

- Definito da una sintomatologia dolorosa addominale di **lunga durata** (frequenza ≥ 1 episodio/week nei 2 mesi precedenti la valutazione), **in assenza** di alcuna evidenza di patologia infiammatoria, anatomica, metabolica o neoplastica.
- **Prevalenza** 5-20% in soggetti in età scolare ed adolescenti nei Paesi Occidentali.
- Secondo le attuali evidenze scientifiche la diagnosi di dolore addominale funzionale può generalmente essere posta in pazienti di età compresa tra i 4 e 18 anni in assenza di sintomi e/o segni di allarme, sulla base della sola **storia clinica e dell'esame obiettivo** completati da una ricerca del sangue occulto feci.

*Rasquin A. et al. Gastroenterology 2006;130
AAP and NASPGHAN. Pediatrics 2005;115(3)*

Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent

ANDRÉE RASQUIN,* CARLO DI LORENZO,† DAVID FORBES,§ ERNESTO GUIRALDES,¶
JEFFREY S. HYAMS,|| ANNAMARIA STAIANO,# and LYNN S. WALKER**

1. **Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS):**

- Alleviato dalla defecazione;
- Esordio associato ad un cambiamento nella frequenza delle evacuazioni e/o nella forma delle feci.

2. **Dispepsia Funzionale:**

- Localizzato ai quadranti addominali superiori;
- Non alleviato dalla defecazione e/o associato a cambiamenti dell'alvo.

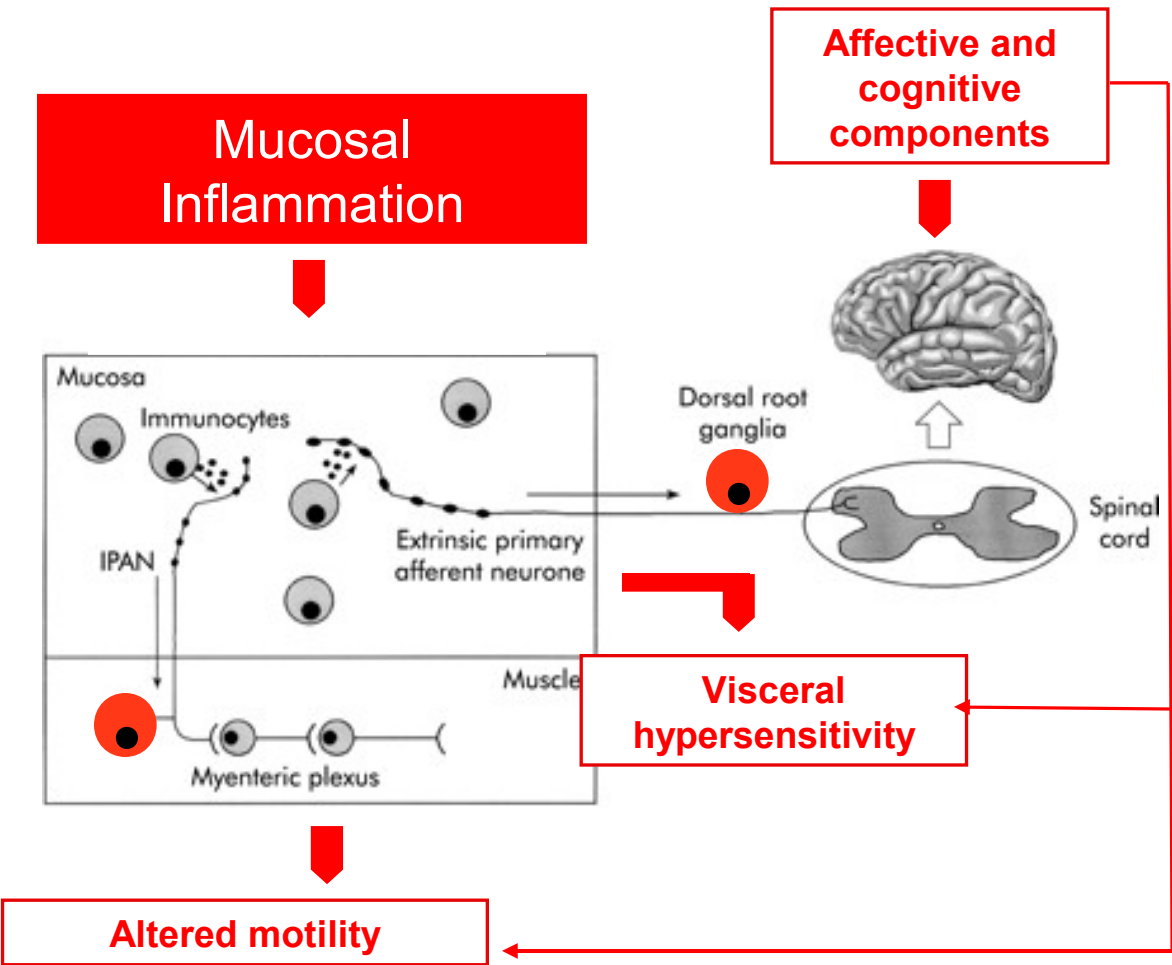
3. **Dolore addominale funzionale (DAF):**

- Dolore episodico o continuo;
- Criteri insufficienti per altri fenotipi di dolore addominale funzionale.

4. **Emicrania addominale:**

- Dolore parossistico acuto, intenso, di durata ≥ 1 ora;
- Intervalli liberi dal sintomo di settimane o mesi;
- Sintomi e/o segni di accompagnamento (anoressia, nausea, vomito, cefalea, fotofobia, pallore).

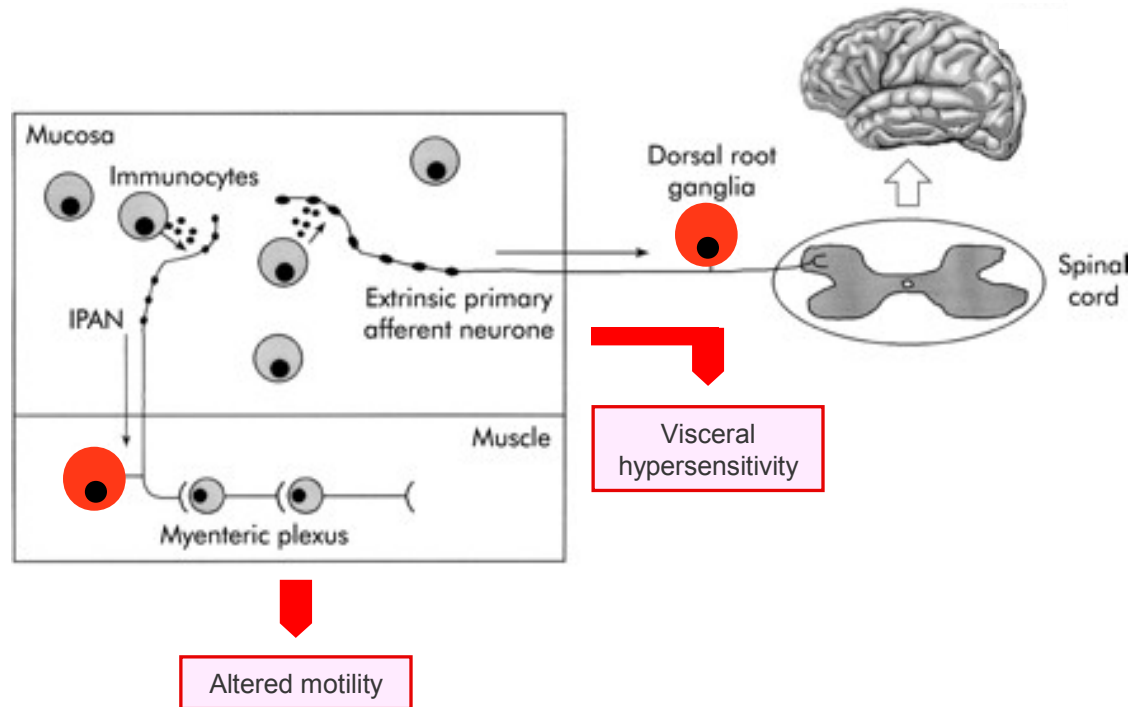
Patogenesi del dolore addominale funzionale



Barbara et al. Gastroenterology 2004;126

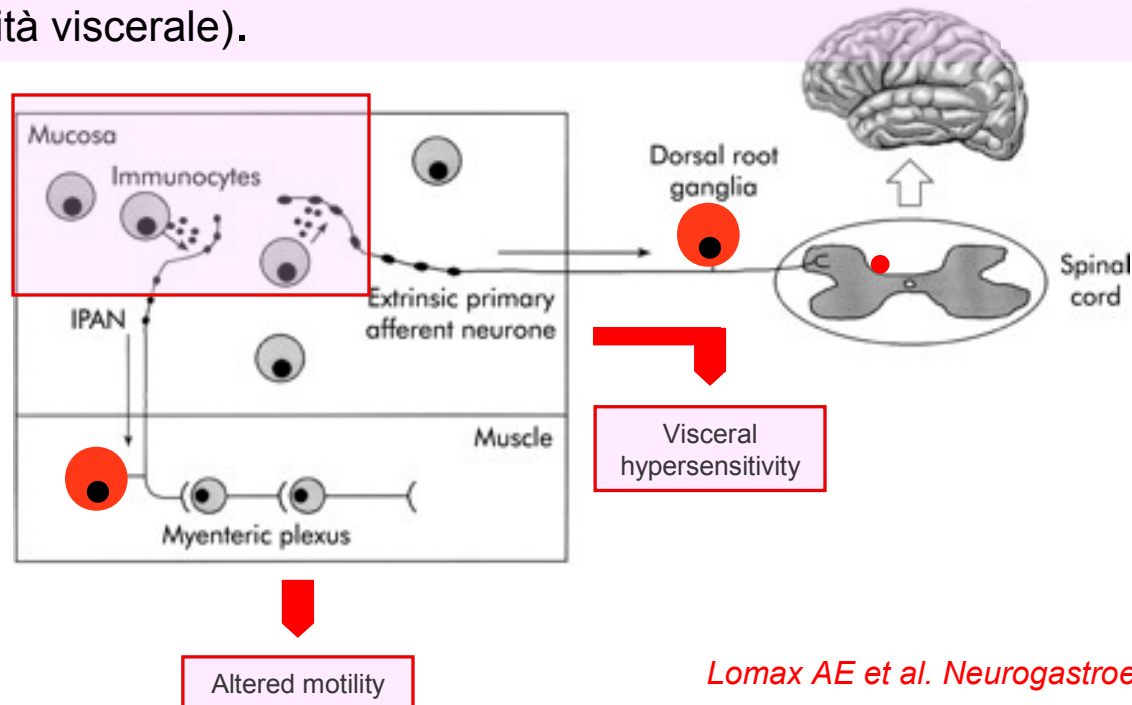
Patogenesi del dolore addominale funzionale

In pazienti con IBS le alterazioni della motilità e l'ipersensibilità viscerale sarebbero in parte secondarie ad una abnorme stimolazione dei neuroni primari afferenti intrinseci (IPANs) ed estrinseci (EPANs) ed un ruolo chiave in questo processo sarebbe svolto da uno stato di **flogosi mucosale**.



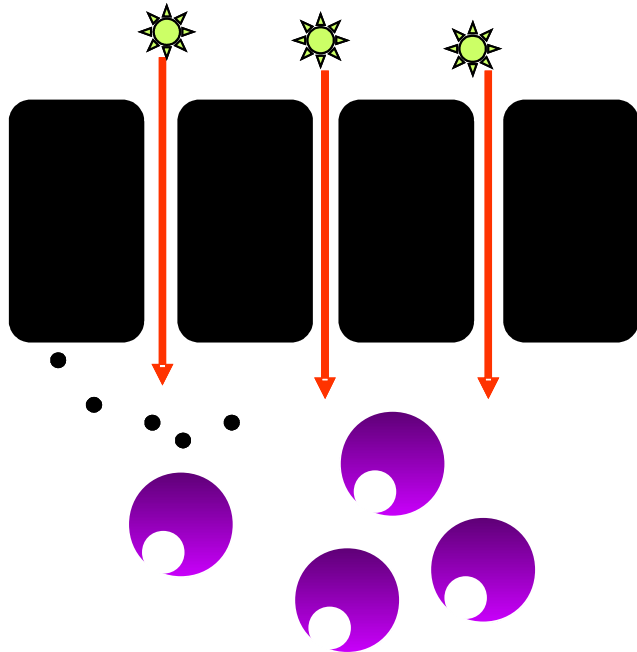
Patogenesi del dolore addominale funzionale

La mucosa intestinale è sede di un florido sistema immunitario che determina uno **stato di infiammazione “fisiologica” di basso grado**, incrementato in pazienti con disturbi funzionali (IBS; Dispepsia funzionale). I mediatori della flogosi/risposta immunitaria elicitano una risposta neuronale sia a livello del Sistema Nervoso Enterico (motilità, attività secretiva) che della trasmissione centrale degli impulsi (ipersensibilità viscerale).



Lomax AE et al. Neurogastroenterol Motil 2005; 17
Grundy D. Gastroenterology 2006; 130

Crescente interesse si sta volgendo alla **cellula gliale enterica**, un elemento fondamentale per l'integrità anatomica e funzionale del SNE, modulando **la risposta flogistica** e **la permeabilità intestinale** (tight junctions dell'epitelio mucosale ed endotelio vascolare).



Un incremento della **permeabilità intestinale** (PI) è stato documentato in alcuni pazienti con IBS. Non è noto se questo rappresenti semplicemente **il risultato della flogosi** mucosale o un **evento primario** nel determinismo della stessa, esponendo l'intestino agli antigeni luminali (alimentari, batterici) ed attivando il sistema immunitario mucosale

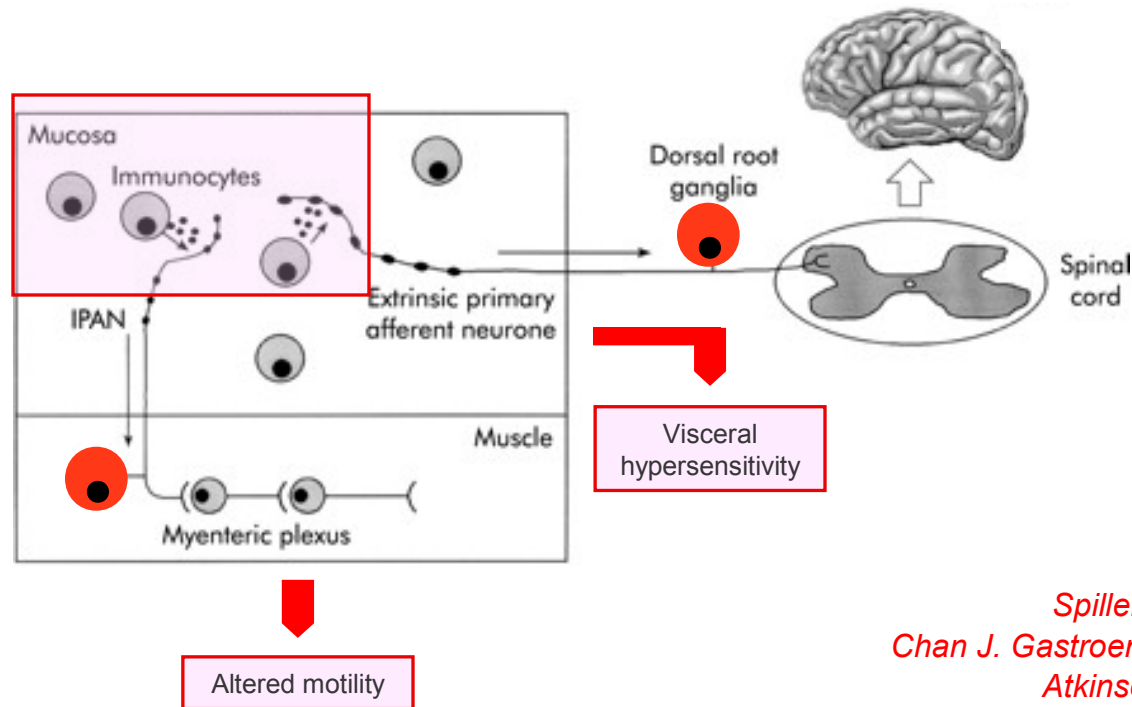
Ruhl A et al. Neurogastroenterol Motil 2004;16 (Suppl 1)

Flamant M et al. Gastroenterology 2005;128

FrancaVilla R et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39

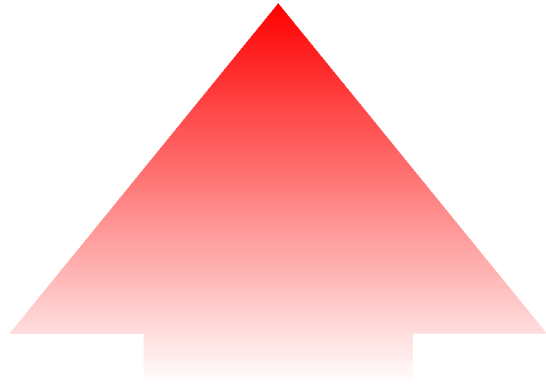
Patogenesi del dolore addominale funzionale

Tra i possibili **fattori precipitanti la flogosi** un ruolo importante si riconosce a **pregresse gastroenteriti** (IBS post-infettiva), ad **allergie alimentari**, a **fattori genetici** (compromissione del processo di down-regulation della flogosi) e ad **alterazioni della microflora intestinale**.

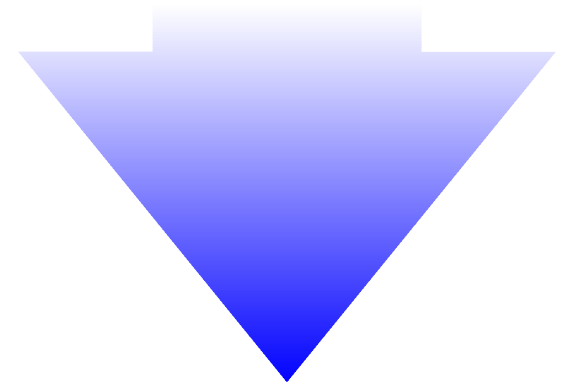
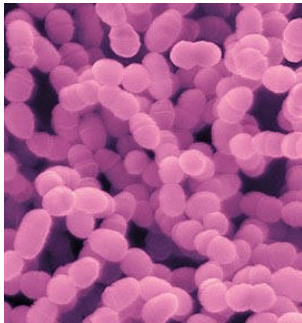


Spiller RC. Gut 2000; 47
Chan J. Gastroenterology 2000;118
Atkinson W. Gut 2004;53
Madden JA. Br J Nutr 2002;88 (Suppl 1)

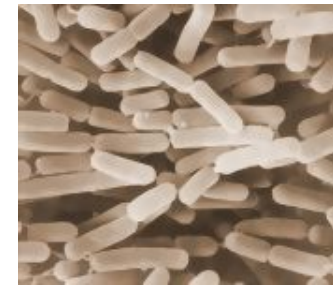
Microbiota del paziente con IBS



Streptococci spp.
E. Coli
Clostridia
Veillonella spp



Bifidobacteria spp.
Lattobacillus spp



(Malinen E. *AJG* 2005;100:373)

(Kassinen A. *Gastroenterology* 2007;133:24)

Alle alterazioni persistenti del microbiota intestinale si riconosce un **ruolo potenziale** nel determinismo dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale (IBS), potendo questo **modulare** diversi **meccanismi implicati nella genesi** dei sintomi.

1. Inibizione aderenza dei batteri patogeni



I batteri intestinali competono per nutrienti e spazio.

Molti probiotici aderiscono agli enterociti ed alcuni* sono stati riscontrati nel microbiota di soggetti sani

(Ahme S. J Appl Microbiol 1998;85:88)

(Gopal PK. Int J Food Microbiol 2001;67:207)

(Fujiwara S. J Appl Microbiol 1999;86:615)

(Boudeau J. APT 2003; 18:45)

(Rfeuille A. Gastroetnerology 2004;127:412)

(Swidsinski A. Gastroenterology 2002;122:44)

* *L. Rhamnosus, L. Plantarum, L. Paracasei*

***Alcuni probiotici* possono migliorare
la permeabilità intestinale alterata nei
casi di IBS***

* *L. Rhamnosus, L. Plantarum.*

(Madsen K. Gastroenterology 2004;121:580)

(Mangell P. Dig Dis Sci 2002;47:511)

(Zeng J. APT 2008;28:994)

3. Influenza sulla Fermentazione Colica



Molti probiotici* fermentano i polisaccaridi non assorbiti e generano SCFA con acidificazione del contenuto intestinale ed inibizione di alcuni batteri (Clostridi) a favore di altri (Lattobacilli) con riduzione della produzione di gas.

* *L. Rhamnosus, L. Plantarum, Bifidobacteria sp.*

(Johansson ML. Int J Food Microbiol 1998; 42:29)

(Sen S. Dig Dis Sci 2002; 47:2615)

(Macfarlane S. APT 2006; 24:701)

(Dear KL. Dig Dis Sci 2005;50:758)

Stati di stress possono determinare aumento della permeabilità intestinale, di ipersensibilità viscerale e traslocazione batterica. Alcuni probiotici* possono inibire o ridurre questi effetti

(Soderholm JD. AmJ Phy Gas Liv Physiol 2002;283:1257)

(Santos J. Gut 2001;48:630)

(Eutamene H. J Nutr 2007; 137:1901)

(Zareie M. Gut 2006; 55:1553)

(Ait A. Gut 2006;55:1090)

* *L. Rhamnosus, L. Paracasei, L. Helveticus, L. Farciminis.*

5. Effetto immuno-modulatorio

Alcuni probiotici* possono inibire o ridurre le risposte pro-infiammatorie stimolando le cellule T regolatorie con incremento di IL-10 e riduzione di TNF α .

(Mccarthy J Gut 2003;52:975)

Zoumpopoulou G. Int J Food Microb 2008;121:18)

(Lamine F. SJG 2004;39:1250)

(Peran L. Br J Nutr 2007;97:96)

(Lee HS. Int Immunopharm 2008;8:574)

(Di GC. J Immunol 2005; 174:3237)

(Smits HH. JACI 2005;115:1260)

(Pessi T. Clin Exp All. 2000; 30:1804)

(Pronio A. IBD 2008 14:662)

* *L. Rhamnosus, L. Casei, L. Plantarum, Bifidobacterium sp.*

Alcuni probiotici possono ridurre, in modelli animali, lo sviluppo di ipersensibilità viscerale ed incrementare l'espressione del recettore per oppioidi e cannabinoidi*

* *L. Paracasei, E. Coli Nissle 1917, L. Acidophilus.*

(Liebregts T. Nerugastr Motil 2005;17:410)

(Verda EF. Gut 2006;55:182)

(Rosseaux C. Nat Med 2007;13:35)

1. **Terapia farmacologica** (*Anti-H2 in dispepsia funzionale; Pizotifene in emicrania addominale; Olio di menta piperita in IBS*)
2. **Approccio psicologico-comportamentale**
3. **Interventi dietetici** (*Fibre, Dieta delattosata, Probiotici*)

*Weydert A. Pediatrics 2003;111:1
The Cochrane Library 2008;4*

Probiotici nel dolore funzionale: trials dell'adulto

Table 2. Large RCT of probiotics in irritable bowel syndrome (IBS)

Probiotic dose	Reference	Subjects	Duration of treatment	Outcome significant differences only
<i>Lactobacillus reuteri</i> 2×10^8 CFU/day	Niv <i>et al.</i> ⁸²	54 Rome II criteria IBS	24 weeks	Flatulence decreased
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 2×10^{10} CFU/day	Bausserman and Michail ⁸⁵	64 children (5–21 years)	6 weeks	Less distension
<i>L. rhamnosus</i> GG & LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99 & <i>Propionobacterium freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i> 0.9×10^{10} CFU/day	Kajander <i>et al.</i> ⁸⁷	103 IBS 37% IBS-D	24 weeks	Improvement in composite score
<i>L. rhamnosus</i> GG & LC705, <i>B. breve</i> Bb99 & <i>Propionobacterium freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i> 0.48×10^{10} CFU/day	Kajander <i>et al.</i> ⁸⁰	86 unselected	20 weeks treatment + 3 weeks follow-up	Composite IBS score decreased
<i>Bifidobacterium infantis</i> 1×10^6 , 10^8 & 10^{10} CFU/day	Whorwell <i>et al.</i> ⁸⁶	362 unselected (58% IBS-D)	4 weeks treatment + 2 weeks follow-up	Decrease in composite symptom score + pain/discomfort with 10^8 CFU/day dose only
Fermented milk containing <i>Bifidobacterium animalis</i> 1.25×10^{10} CFU/day <i>Streptococcus thermophilus</i> & <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 1.2×10^9 CFU/day compared to heat killed yogurt	Guyonnet <i>et al.</i> ⁹⁶	274 IBS-C	6 weeks	Significant difference in 'responder' rate at 3 but not 6 weeks

(Spiller R. APT 2008;28:385)

I trials nel bambino

THE USE OF *LACTOBACILLUS GG* IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CONTROL TRIAL

MELISSA BAUSSERMAN, MD, AND SONIA MICHAL, MD

64 pazienti (dei quali **50** hanno completato lo studio) con **IBS** (Roma II) randomizzati in doppio cieco a ricevere **LGG** (25 pazienti) o **placebo** (25 pazienti) per **6 settimane**.

Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (LGG e placebo) in termini di **evoluzione della sintomatologia dolorosa addominale** (*intensità e frequenza degli episodi valutati con uno score quali-quantitativo*)

Differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (LGG e placebo) in termini di **persistenza della distensione addominale** (*0% in LGG vs. 24% in placebo; $p < 0,02$*)

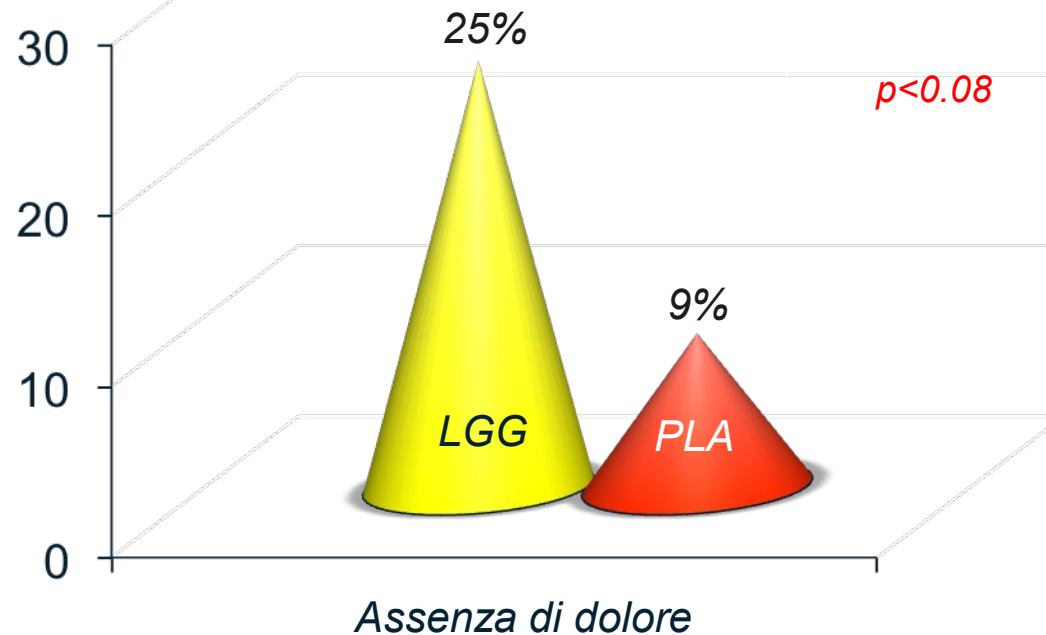
*LGG non riduce significativamente rispetto al placebo l'intensità e la frequenza degli episodi di dolore ma risulta efficace nella **risoluzione di sintomi specifici (distensione addominale)**.*

I trials nel bambino

A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children

A. GAWROŃSKA*, P. DZIECHCIARZ*, A. HORVATH† & H. SZAJEWSKA†

104 pazienti con dolore addominale cronico (IBS, Dispepsia funzionale, FAP) randomizzati in doppio cieco a ricevere **LGG** (52 pazienti) o **placebo** (52 pazienti) **per 4 settimane**.



LGG riduce la **frequenza** degli episodi di dolore, prevalentemente nel gruppo con **IBS**, ma non la loro intensità.

In una popolazione di pazienti pediatrici con **dolore addominale cronico funzionale**

- Valutare la efficacia del LGG vs. placebo nell'indurre un **miglioramento della sintomatologia dolorosa** (riduzione del numero e della intensità degli episodi) **a breve ed a lungo termine** (*Obiettivo primario*)
- Valutare **l'effetto** del LGG vs. placebo su eventuali alterazioni della **Permeabilità Intestinale** presenti in questi soggetti (*Obiettivo secondario*).

Arruolati i **110 pazienti** pediatrici riferiti consecutivamente ai nostri Centri da Giugno 2006 a Dicembre 2007 per una sintomatologia dolorosa cronica addominale

Criteri di inclusione

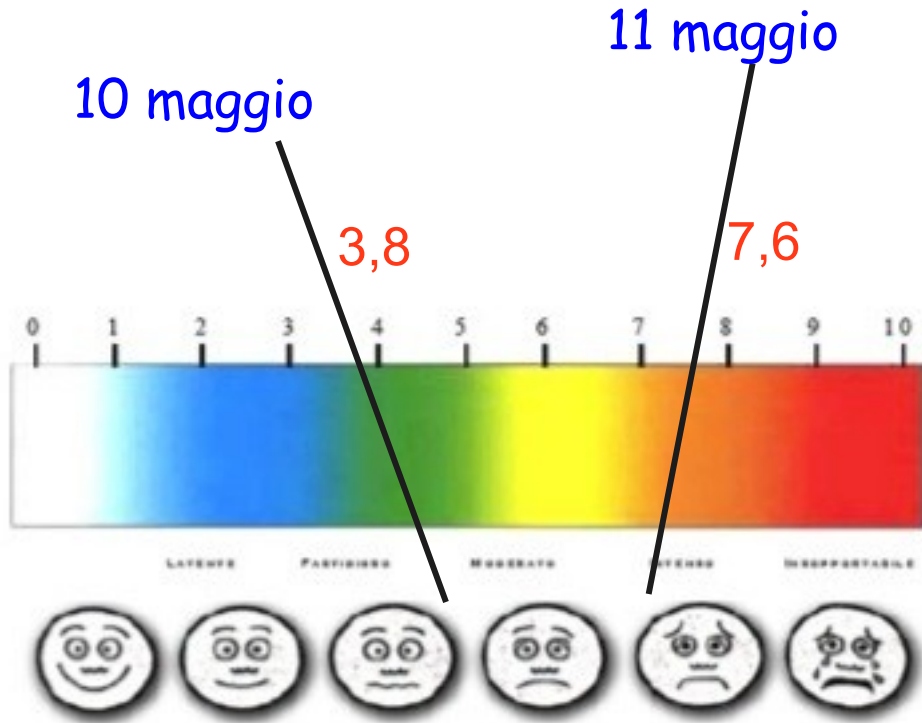
- Età (4-12 anni);
- Sintomatologia ascrivibile a **IBS** o **FAP** (Roma III).

Criteri di esclusione

- Patologie note preesistenti;
- Interventi chirurgici pregressi sull'addome;
- Segni di allarme suggestivi di patologia organica (*compromissione dell'accrescimento, perdita ematica dal tratto gastrointestinale, febbre, pubertà ritardata*);
- Assunzione di antibiotici e/o di probiotici nei 2 mesi precedenti l'arruolamento; l'eventuale assunzione di antibiotici durante lo studio costituiva un ulteriore criterio di esclusione.

I pazienti eleggibili sono stati sottoposti ad indagini laboratoristiche (*Emocromo con formula; VES; IgA totali ed anti t-TG; Esame urine; SOFx3; Calprotectina fecale; Ricerca Ag fecale Helicobacter pylori; H₂Breath test con lattulosio e lattosio*) e, in caso di positività, esclusi dallo studio.

Visual Analogue Scale (VAS)



10° Settimana
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Direzione addizionale
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Giorni assenza scolastica
 □ □ □ □ □ □

11° Settimana
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Direzione addizionale
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Giorni assenza scolastica
 □ □ □ □ □ □

12° Settimana
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Direzione addizionale
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Giorni assenza scolastica
 □ □ □ □ □ □

13° Settimana
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Direzione addizionale
 17° di episodi vertiginosi
 □ 1-3 □ 4-7 □ >7
 Giorni assenza scolastica
 □ □ □ □ □ □

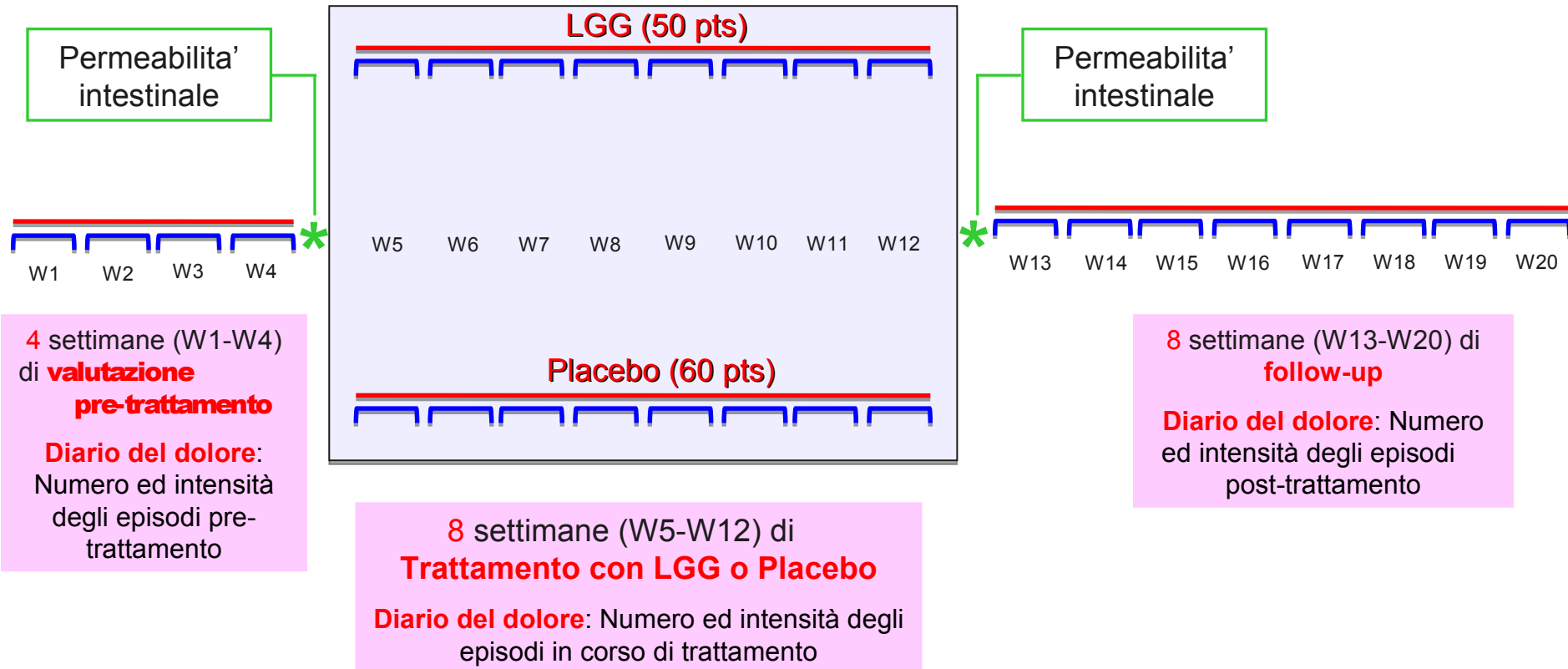


La permeabilità intestinale (PI) è stata valutata utilizzando come markers due zuccheri quali il lattulosio (diffusione passiva paracellulare) e mannitolo (diffusione passiva transcellulare).

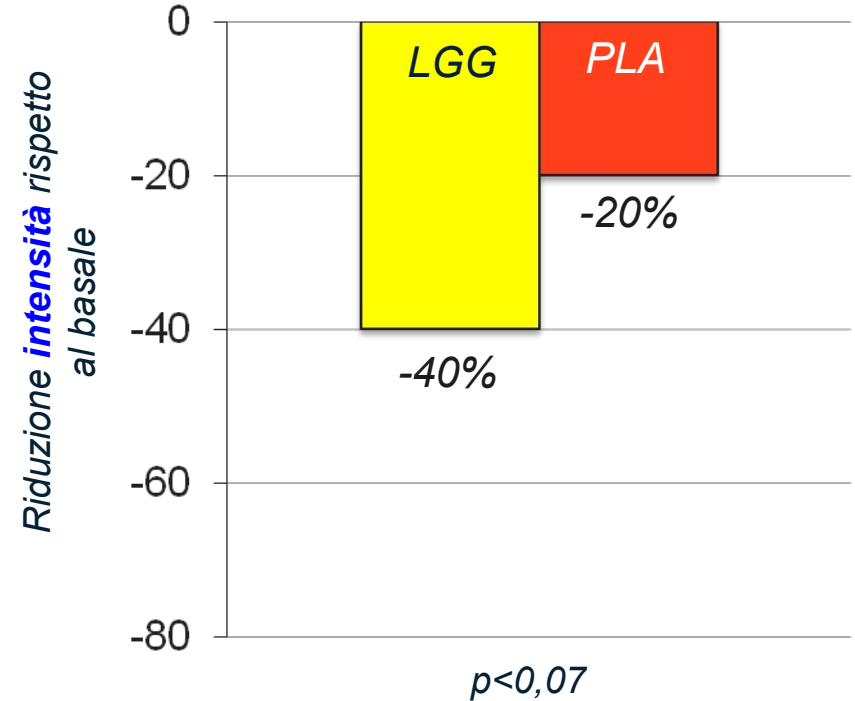
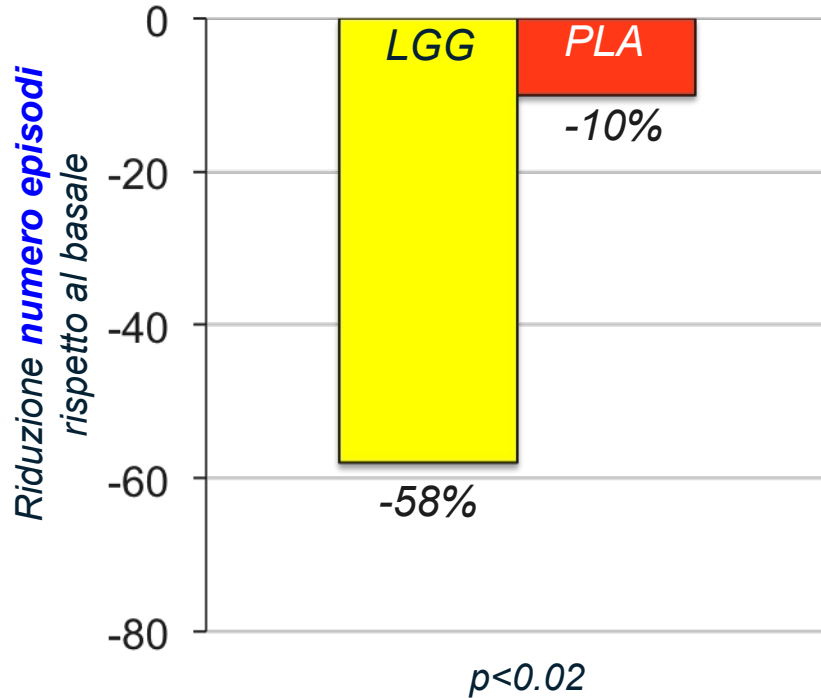
- Al mattino a digiuno, ai pazienti è stata somministrata una soluzione isosmolare di 5 g di lattulosio (La) e 2 g di mannitolo (Ma) sciolti in 100 ml of acqua e sono state raccolte le urine emesse nelle 5 ore successive;
- Una aliquota delle urine raccolte è stata analizzata per la determinazione di La e Ma per mezzo della “high performance liquid chromatography” (DIONEX DX 600) con rilevatore amperometrico. La PI è stata espressa come ratio della quota escreta dei due zuccheri (La/Ma);
- Sono stati assunti come normali i valori di PI rilevati in soggetti controllo (soggetti sani omogenei per età indagati nel periodo giugno 2006-Dicembre 2007).

- Il placebo ed il probiotico sono stati forniti dalla ditta in **capsule** indistinguibili all'interno di confezioni contrassegnate da un codice (A e B).
- I pazienti arruolati sono stati randomizzati centralmente in due gruppi (A e B) a ricevere il trattamento che prevedeva l'assunzione di **1 cps per 2 volte al dì per 8 settimane**.
- La corrispondenza codice-prodotto è stata svelata al termine dello studio e della elaborazione dei dati.

Disegno dello studio



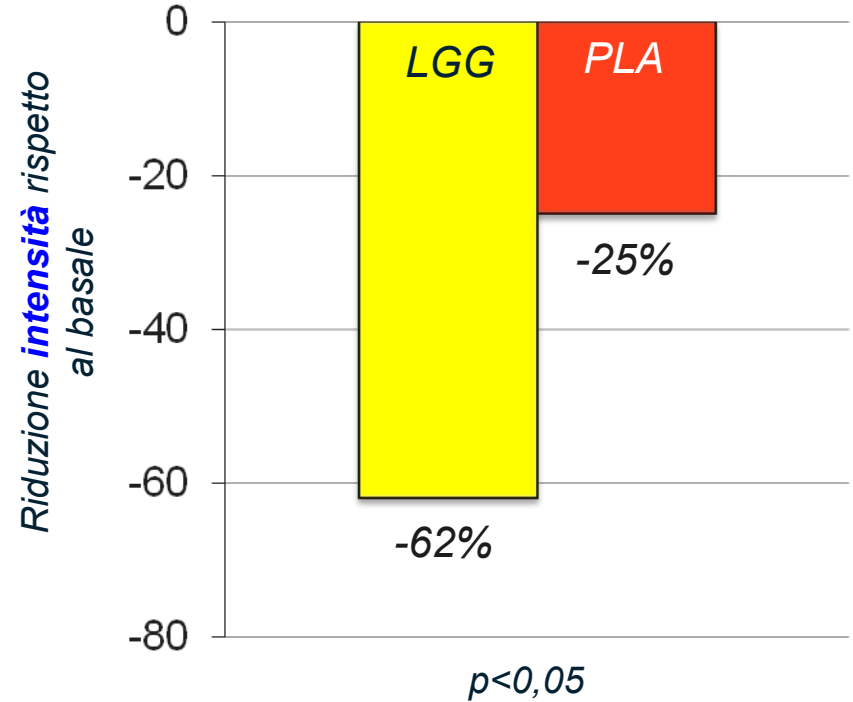
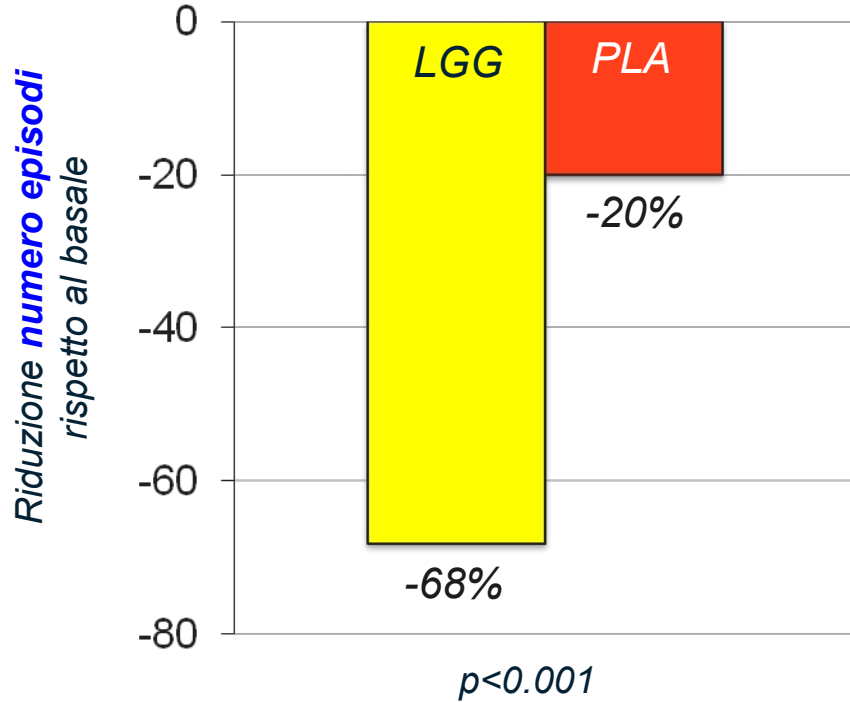
Obiettivo **primario** a fine terapia (W12)



Riduzione significativa del Numero degli episodi e della Intensità del dolore nel gruppo LGG vs. placebo a fine terapia

Efficacia significativamente maggiore in IBS vs. FAP

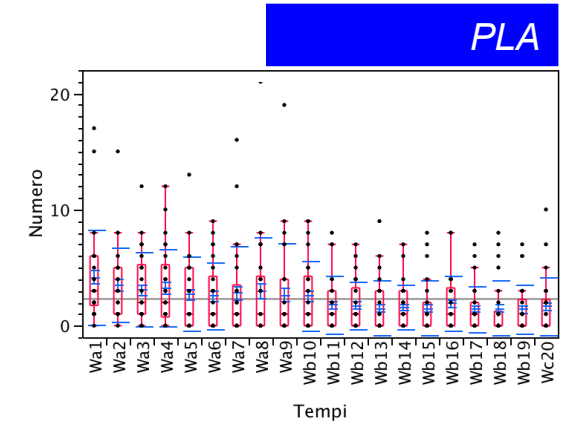
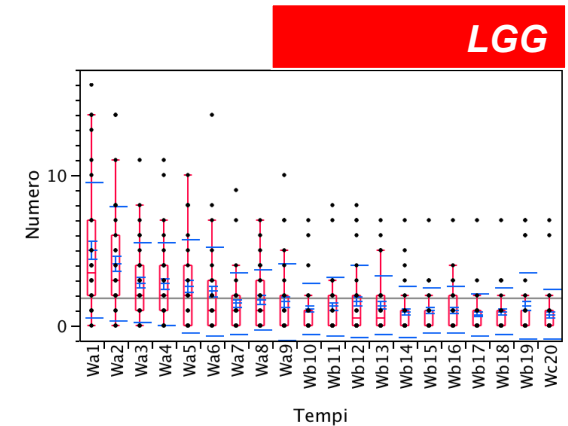
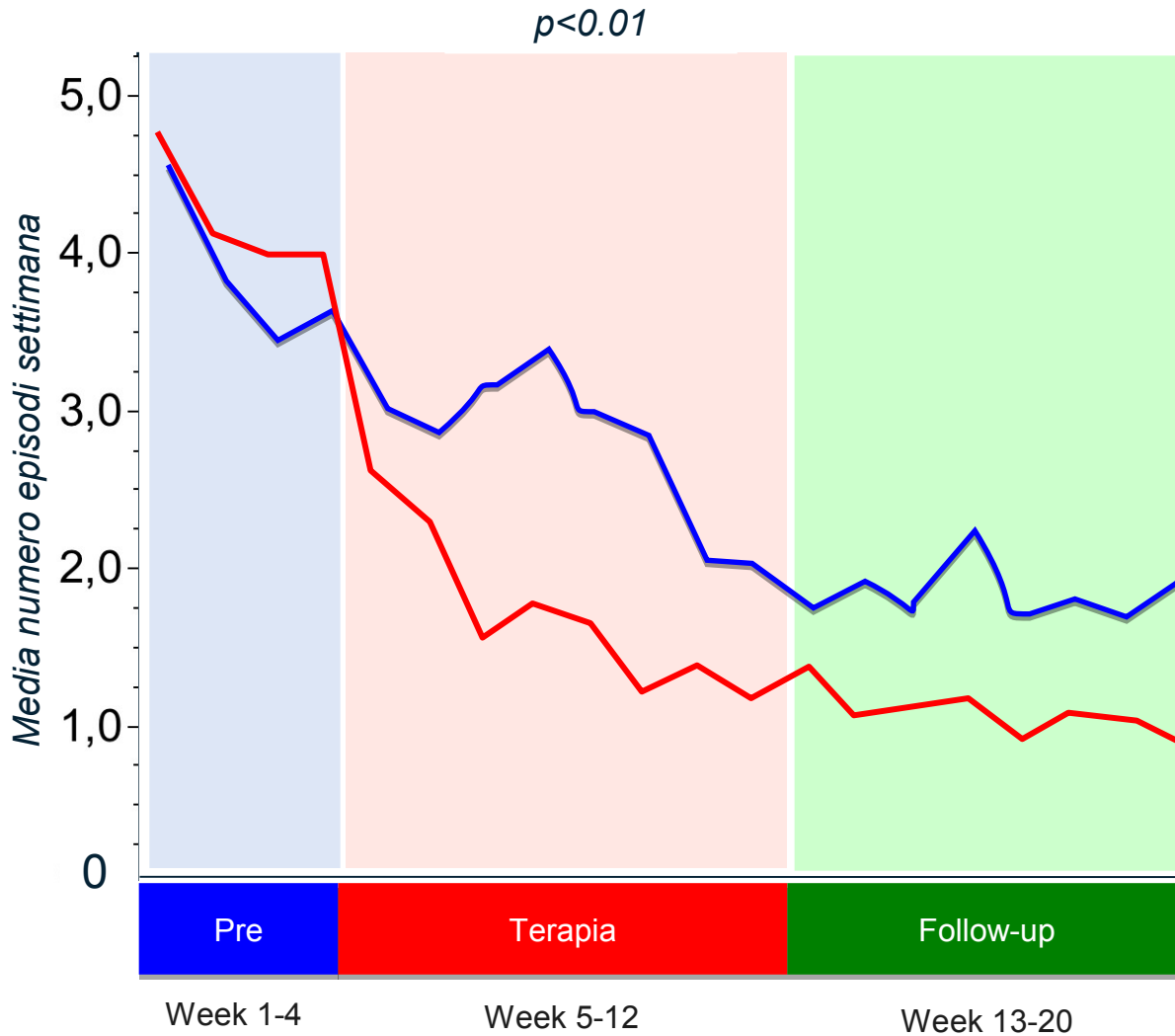
Obiettivo **primario** a fine follow-up (W20)



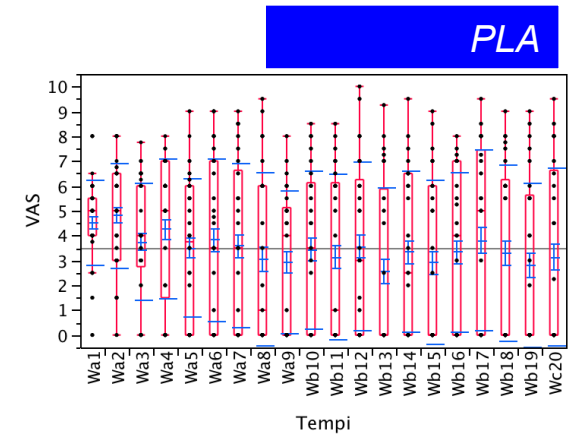
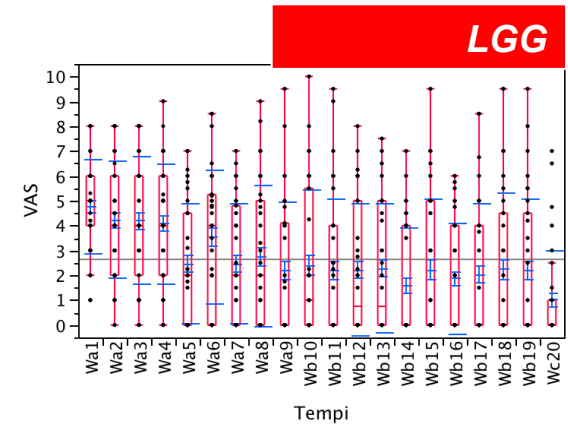
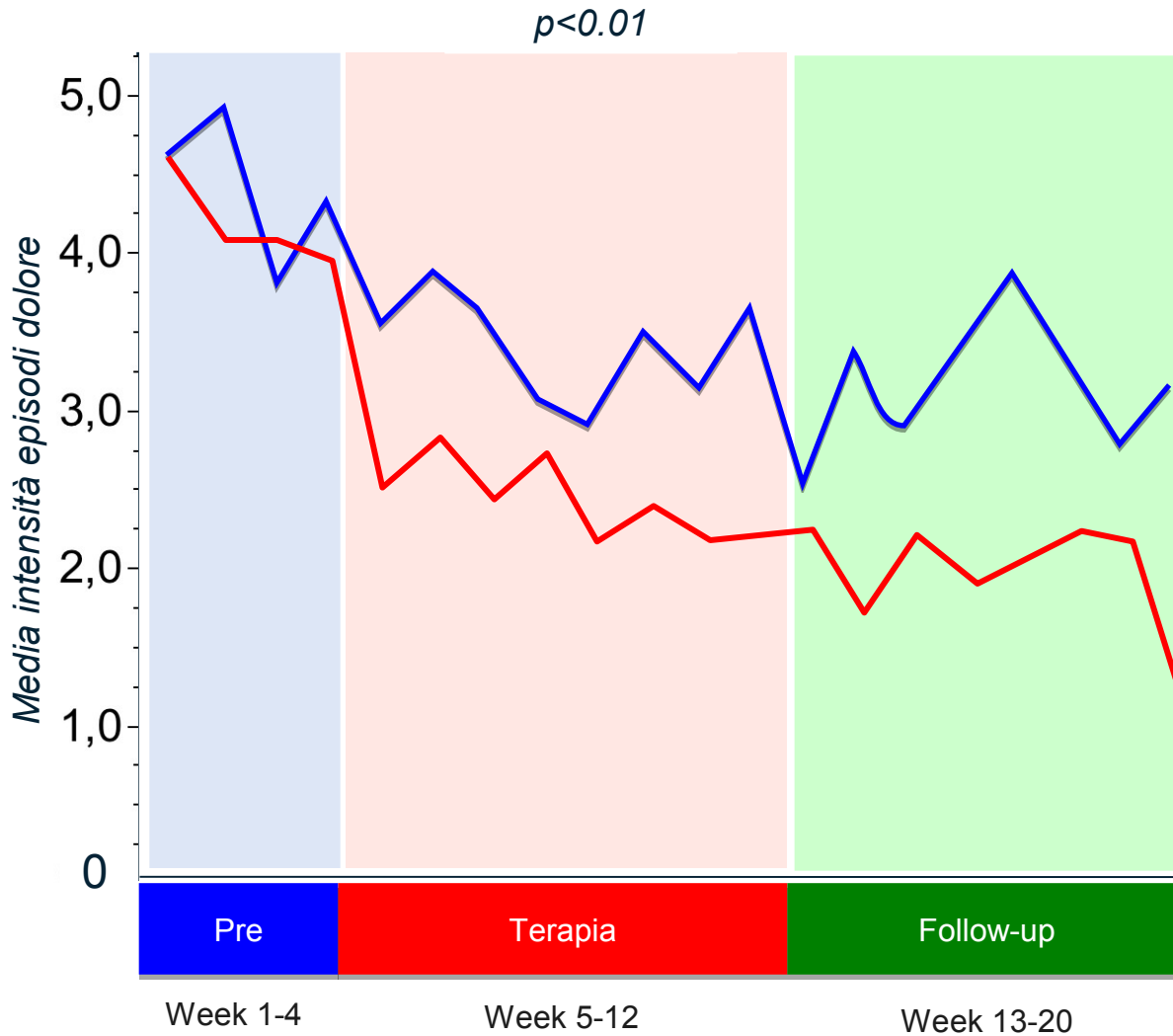
Riduzione significativa del Numero degli episodi e della Intensità del dolore nel gruppo LGG vs. placebo a fine follow-up

Efficacia significativamente maggiore in IBS vs. FAP

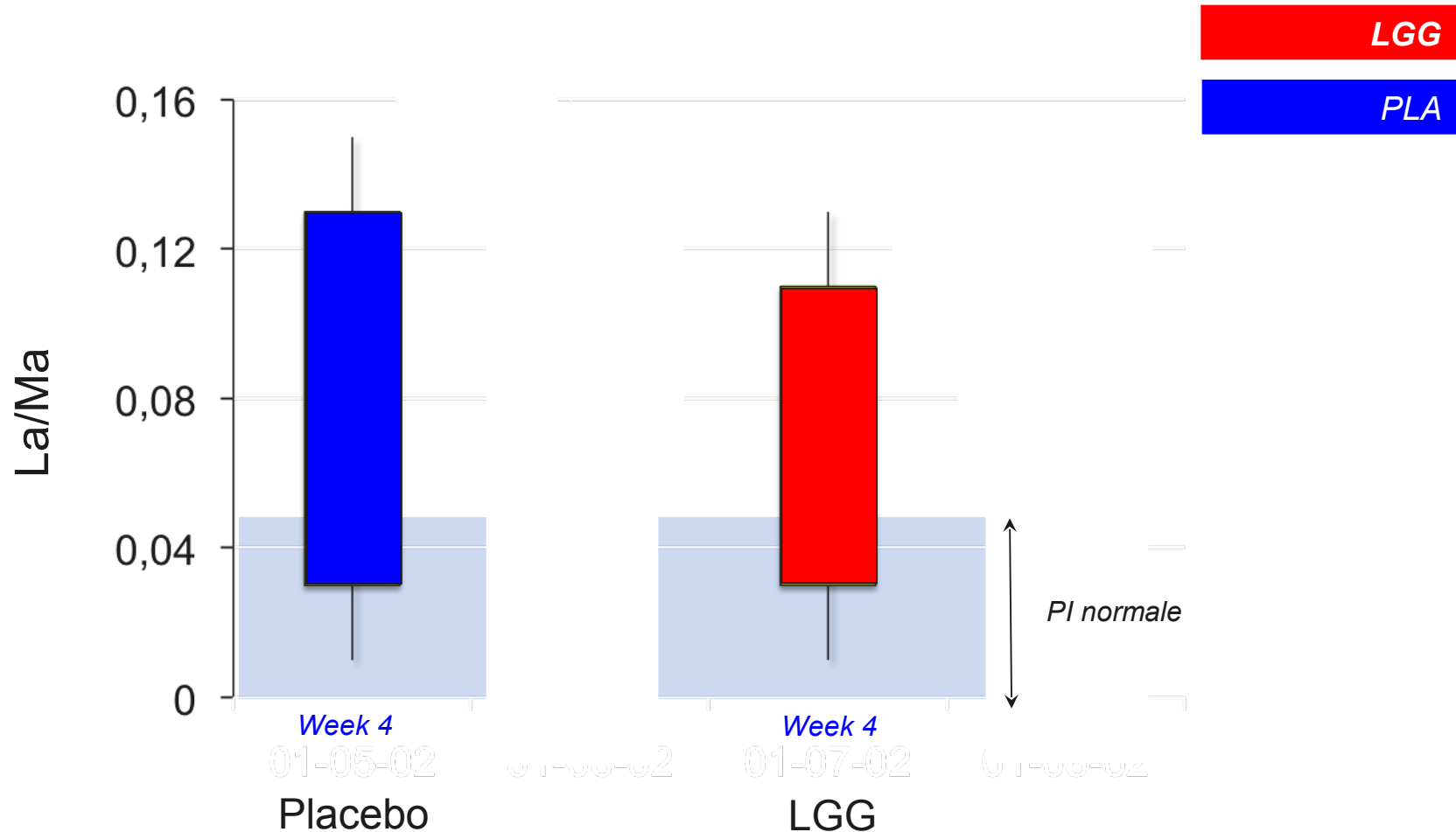
Andamento del numero di episodi di dolore



Andamento dell'intensità degli episodi di dolore

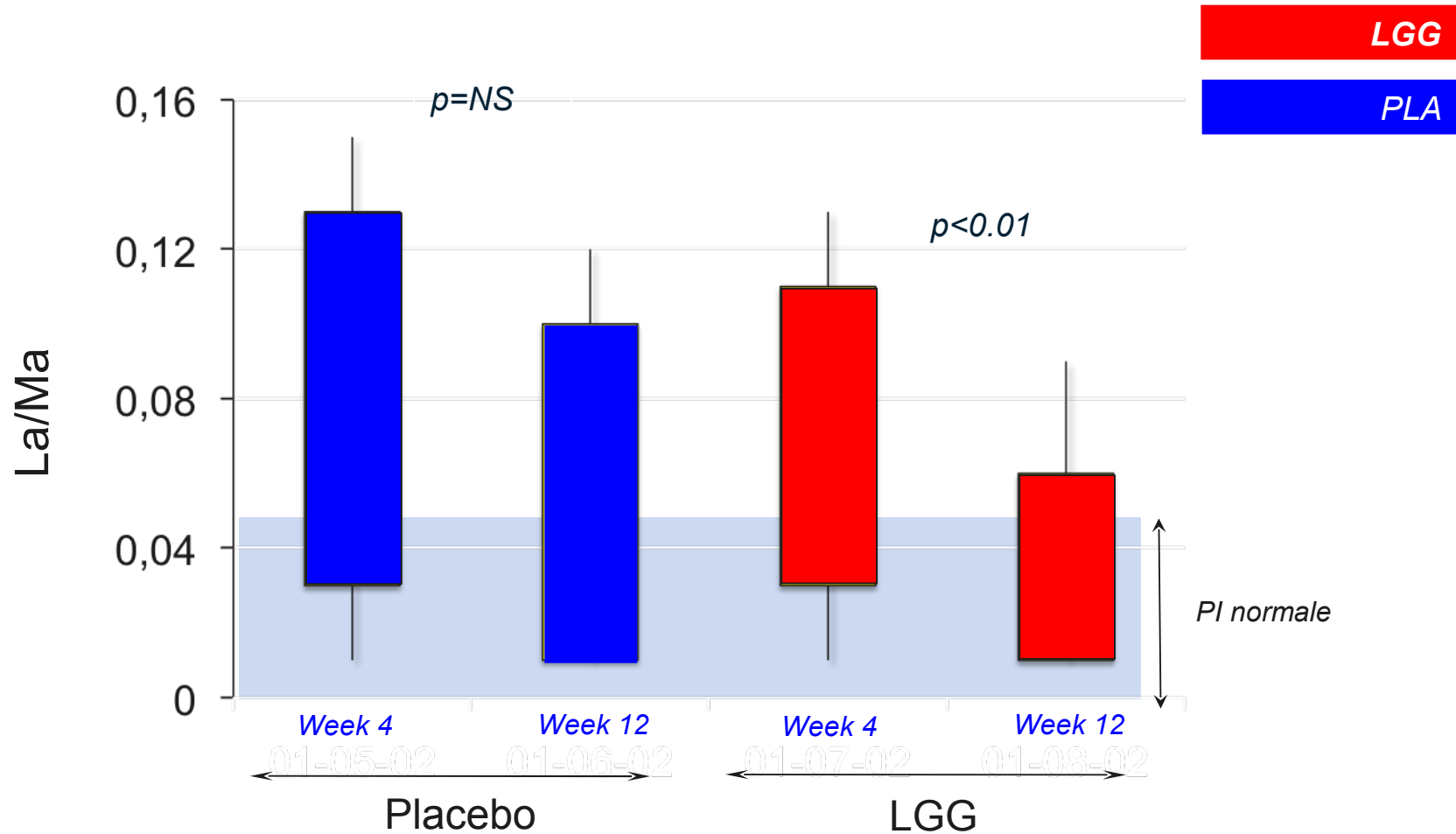


Valutazione della permeabilità intestinale



Nei pazienti arruolati è stato rilevato un incremento dell'indice di PI rispetto ai valori di normalità prima dell'inizio del trattamento, ugualmente rappresentato nei due gruppi (placebo ed LGG)

Valutazione della permeabilità intestinale



Nei bambini che assumono LGG si assiste ad un miglioramento della PI al termine del trattamento che non si determina in coloro che assumono placebo

1. I Probiotici rappresentano **una alternativa promettente nella terapia del dolore addominale funzionale pediatrico** come supportato dai recenti trial nell'adulto.
2. Opportuno selezionare quei probiotici per i quali **l'indicazione** sia stata **testata in un RCT**.

3. LGG determina una **riduzione del numero e dell'intensità** degli episodi di dolore addominale del bambino significativamente maggiore rispetto al placebo prevalentemente in pazienti con IBS e questo effetto si mantiene nel tempo.

 - LGG e non il placebo determina una **normalizzazione della permeabilità intestinale**, alterata in pazienti con dolore addominale funzionale.