

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Volume 17 - n. 2/2018**

---

**Maggio-Agosto 2018**

**MEDIZIONI**

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.  
ALTAMURA C.  
AMBROSIONI E.  
BASSETTI M.  
BELLIA V.  
BIANCHI PORRO G.

CACCIAPUOTI F.  
CAMANNI F.  
CARRATÙ L.  
CARRUS P.  
CHIESARA E.  
CONCIA E.

CRINÒ L.  
DAL PALÙ C.  
DE GRANDIS D.  
DI BIAGIO A.  
ESPOSITO S.  
FERRARA P.

FRASCHINI F.  
LUISETTI M.  
MALERBA M.  
MANCINI M.  
OLIVIERI D.  
PUDDU P.

SCAGLIONE F.  
SIRTORI C.  
STERNIERI E.  
TODESCO S.  
VAIRA D.  
VISCOLI C.

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 **MEDIZIONI** S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
amministrazione@medizioni.it

Vol. 17 - n. 2/2018 - maggio-agosto  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di luglio 2018

# FARMACI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 17 - n. 2 - maggio-agosto 2018

## Indice

---

**Il ruolo dei farmaci long-acting nella gestione  
delle infezioni da Gram-positivi** 43

*F.G. De Rosa, S. Corcione*

---

**Trattamento sequenziale 49  
“antibiotico-probiotico-prebiotico” nell’induzione  
e nel mantenimento della remissione sintomatologica  
in pazienti IBS con SIBO**

*P. Saltarelli, M. Angeloni, F. Antonini, M. Guarracino, E.G. Onori,  
F. Vernia, S. Necozone, A. Viscido*

---

**Ruolo dei venotropi nel trattamento  
della Malattia Venosa Cronica** 56

*Intervista al professor Edoardo Cervi*

---



# Il ruolo dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni da Gram-positivi

## Long-acting drugs role in the Gram-positive infections management

F.G. De Rosa, S. Corcione

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

### Abstract

*The new molecules with long half-life and marked anti-Gram-positive action, have brought a great innovation in the treatment of skin and soft tissues acute bacterial infections (ABSSSIs). Dalbavancin is a semisynthetic lipoglycopeptide, with concentration-dependent and bactericidal action against Gram-positive cocci, predominantly on methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) and MRSA, on streptococci and limited on Listeria, on enterococci, not including the VAN-A phenotype. It is characterized by a lipophilic tail that enables its anchorage to the cell membranes allowing a longer duration of action; it is administered intravenously, diluted in glucose solution (up to 3-5 mg in 1 ml of glucose), with a 1.000 mg dosage in the first administration and 500 mg after 7 days, the use time window with which it is possible to obtain an equivalent of about 15 days treatment, without significant effects of plasma accumulation. The studies showed the dalbavancin treatment non-inferiority and a safety profile overlapping vancomycin. Furthermore, the treatment with dalbavancin in combination with antibiotics such as daptomycin and linezolid in the treatment of infections sustained by MRSA strains showed a synergistic effect of the different molecules without antagonistic effects. The use of dalbavancin stimulates a series of considerations useful to broaden the clinical indications of the lipoglycopeptides with prolonged half-life use, in new scenarios with particular clinical, infectious and internist interest.*

Nel corso degli ultimi anni, con l'introduzione di nuove molecole a lunga emivita e spiccata azione anti Gram-positivi, si è aperto un nuovo scenario nella terapia delle infezioni acute batteriche di cute e tessuti molli (ABSSSI). Dalbavancina (in Italia), glicopeptide derivato dalla teicoplanina, e oritavancina (negli USA) sono ormai diffusamente impiegati nel trattamento delle ABSSSIs seguendo le indicazioni delle ultime linee guida della FDA:

- cellulite;
- erisipela;

### Riassunto

*Le nuove molecole a lunga emivita e spiccata azione anti Gram-positivi hanno portato una grande innovazione nella terapia delle infezioni acute batteriche di cute e tessuti molli (ABSSSI). Dalbavancina è un lipoglicopeptide semisintetico, con azione concentrazione-dipendente e battericida nei confronti dei cocci Gram-positivi, prevalentemente su Staphylococcus aureus meticillino-sensibile (MSSA) e MRSA, sugli streptococchi e limitatamente su Listeria, sugli enterococchi, senza comprendere il fenotipo VAN-A. È caratterizzata da una coda lipofila che ne permette l'ancoraggio alle membrane cellulari consentendo una maggiore durata d'azione; è somministrata per via endovenosa, diluita in soluzione glucosata (fino a 3-5 mg in 1 ml di glucosata), con un dosaggio di 1.000 mg nella prima somministrazione e di 500 mg dopo 7 giorni, finestra temporale di utilizzo con cui è possibile ottenere un equivalente di circa 15 giorni di trattamento, senza rilevanti effetti di accumulo plasmatico. Gli studi hanno mostrato una non inferiorità del trattamento con dalbavancina e un profilo di sicurezza sovrapponibile a vancomicina. Inoltre, la terapia con dalbavancina in associazione con antibiotici quali daptomicina e linezolid nel trattamento di infezioni sostenute da ceppi MRSA ha mostrato un effetto sinergico delle differenti molecole senza effetti di antagonismo. L'utilizzo di dalbavancina stimola una serie di considerazioni utili ad ampliare le indicazioni cliniche di utilizzo dei lipoglicopeptidi con prolungata emivita, in nuovi scenari di particolare interesse clinico, infettivologico e internistico.*

- accessi del tessuto sottocutaneo;
- infezioni post-chirurgiche con estensione di almeno 75 cm<sup>2</sup>.

Oritavancina, non disponibile in Europa, è un lipoglicopeptide con attività battericida concentrazione-dipendente, caratterizzato da un'emivita d'azione molto lunga e quindi somministrato in unica dose per via endovenosa (1.200 mg). Così come dalbavancina, oritavancina agisce mediante multipli meccanismi d'azione che la rendono efficace nel trattamento delle infezioni sostenute da batteri Gram-positivi, con attività battericida anche nei confronti di



Figura 1. Struttura di dalbavancina.

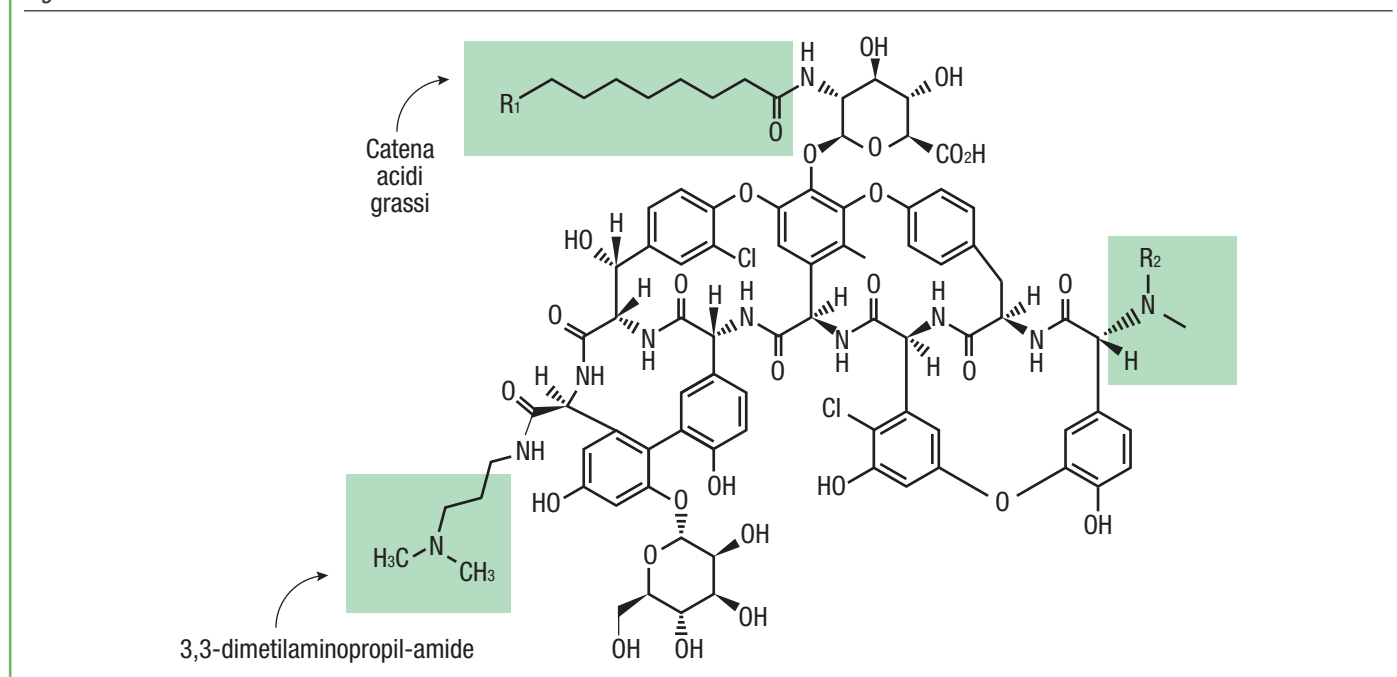


Tabella I. Parametri farmacocinetici di dalbavancina in volontari sani (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

Parametri	Singola dose 1.000 mg
$C_{max}$ (mg/l)	287 (13,9)*
$AUC_{0-24}$ (mg·h/l)	3.185 (12,8)*
$AUC_{0-giorno 7}$ (mg·h/l)	11.160 (41,1)*
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	23.443 (40,9)*
Terminal $t_{1/2}$ (h)	346 (16,5)* <sup>o</sup>
Clearance (l/h)	0,0513 (46,8)*

I valori sono medie (% coefficiente di variazione). \*Dati da 50 soggetti sani. <sup>o</sup>Dati da 12 soggetti sani. Basandosi su dati di analisi farmacocinetiche di popolazioni di pazienti, l'emivita effettiva ( $t_{1/2}$ ) è approssimativamente di 8,5 giorni (204 ore). AUC: area sotto la curva.

*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) (1).

Dalbavancina (Fig. 1) è un lipoglicopeptide che presenta alcune differenze fondamentali rispetto alla teicoplanina, molecola da cui deriva. Innanzitutto è caratterizzata da una coda lipofila che ne permette l'ancoraggio alle membrane cellulari consentendo una maggiore durata d'azione; inoltre è un lipoglicopeptide semisintetico, con azione concentrazione-dipendente e battericida nei confronti dei cocci Gram-positivi, prevalentemente su *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e

MRSA, sugli streptococchi e limitatamente sugli enterococchi senza comprendere il fenotipo VAN-A (2).

Il composto chimico originale, A40926, venne isolato per la prima volta da un raro microorganismo della famiglia di actinomiceti noti per la produzione di numerosi prodotti bioattivi, Nonomurea, modificato poi nel tempo e trasformato nella molecola che adesso impieghiamo. Il legame e l'ancoraggio della molecola alla membrana cellulare e la successiva dimerizzazione ne determinano la lunghissima emivita d'azione, quantificabile in circa 8-14 giorni. Dalbavancina non subisce passaggi di metabolismo intermedi e non interagisce con gli enzimi del citocromo P-450 e viene eliminata sia per via renale che epatica (Tab. I) (3). Dalla valutazione dei parametri di farmacocinetica di dalbavancina su volontari sani, emerge come siano particolarmente rilevanti la  $C_{max}$ , l'attività concentrazione-dipendente e la lunghissima emivita (4).

Dalbavancina è somministrata per via endovenosa, diluita in soluzione glucosata (fino a 3-5 mg in 1 ml di glucosata), con un dosaggio di 1.000 mg nella prima somministrazione e di 500 mg dopo 7 giorni; con questa finestra temporale di utilizzo è possibile ottenere un equivalente di circa 15 giorni di trattamento (Fig. 2) (2).

Inoltre, come si evince dai dati farmacocinetici, la somministrazione di dosi multiple di dalbavancina (1.000 mg in 1<sup>a</sup> giornata,

Figura 2. Dosaggio di dalbavancina nelle ABSSSI (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

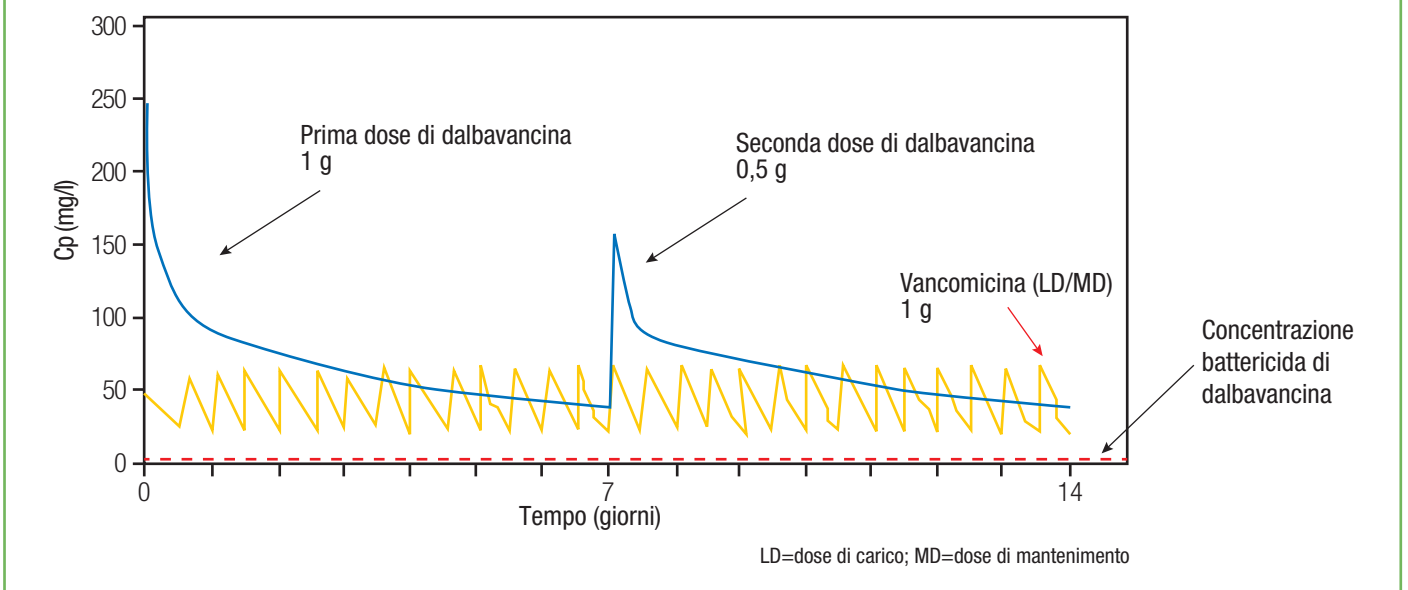
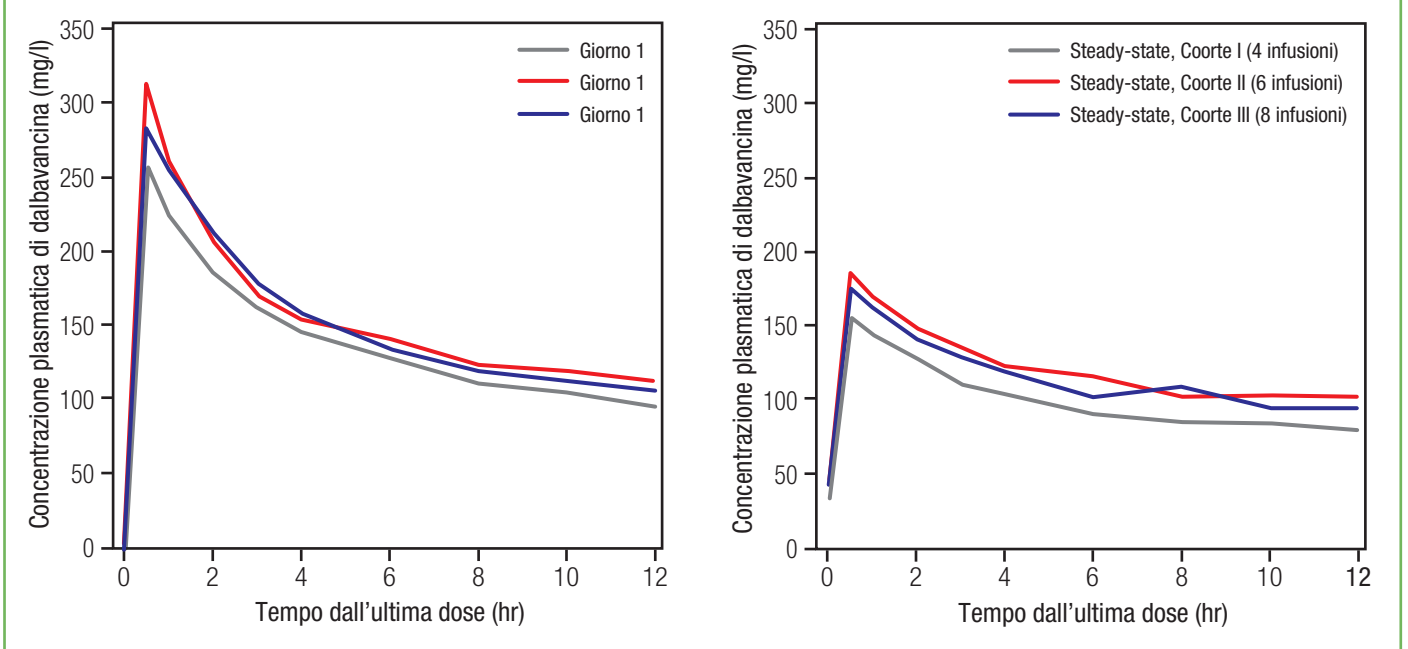


Figura 3. Concentrazione plasmatica media di dalbavancina al giorno 1 e allo steady state (da: Dunne M.W. et al. 2015; mod.).



500 mg in 7<sup>a</sup>, 14<sup>a</sup>, 21<sup>a</sup> giornata) non determina rilevanti effetti di accumulo plasmatico (Fig. 3) (4).

L'attività battericida di dalbavancina si esplica nei confronti di nu-

merosi organismi aerobi Gram-positivi, con azione anche nei confronti di *Listeria* e degli enterococchi, anche se i dati di sicurezza ed efficacia a disposizione sono meno numerosi (Tab. II) (2).

**Tabella II.** Parametri farmacocinetici di dalbavancina in volontari sani (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

Microrganismi (n. di isolati)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	MIC range (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> (54.364)	0,06	0,06	<0,03-0,5
Meticillino sensibile (30.658)	0,06	0,06	<0,03-0,5
Meticillino resistente (23.706)	0,06	0,06	<0,03-0,5
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulasi-negativo (13.525)	0,03	0,12	<0,03-1
Meticillino sensibile (3.054)	<0,03	0,06	<0,03-1
Meticillino resistente (10.471)	0,03	0,12	<0,03-0,5
<i>Streptococcus viridans</i> ; <i>Streptococcus</i> spp. (3.068)	<0,03	0,03	<0,03-0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1.905)	<0,03	0,03	<0,03-0,12
<i>Listeria</i> spp.	0,06	0,12	<0,03-0,12
<i>Corynebacterium</i> spp. (30)	0,06	0,12	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Tutti) (5.330)	<0,03	<0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Gruppo A) (2.333)	<0,03	<0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Gruppo B) (2.399)	<0,03	0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Non A/B) (598)	<0,03	<0,03	<0,03-0,12

Dalbavancina è stata confrontata in studi di non inferiorità per il trattamento di ABSSSIs con vancomicina somministrata per via endovenosa in regime di ricovero ospedaliero e sostituita successivamente con linezolid *per os* al momento della dimissione del paziente. Gli studi hanno mostrato una non inferiorità del trattamento con dalbavancina e un profilo di sicurezza sovrapponibile (3). Riguardo agli effetti collaterali e alla relativa gravità, i trial clinici hanno mostrato un ampio profilo di sicurezza con l'unica precauzione, assolutamente ragionevole, nell'impiego di dalbavancina in pazienti che hanno manifestato in precedenza reazioni allergiche nei confronti dei glicopeptidi e soprattutto di teicoplanina. Tuttavia il numero di reazioni anafilattoidi e di edema del volto è stato esiguo in una casistica di circa 1.800 casi di terapie somministrate (4).

Sulla base di queste caratteristiche specifiche è possibile ipotizzare uno scenario di utilizzo più ampio, che parta dalle indicazioni di impiego ufficiali dettate dalle linee guida FDA. Nell'ottica di una scelta di terapia antibiotica è necessaria una scelta ragionata delle molecole a disposizione, scegliendo la modalità di somministrazione e attendendo il tempo necessario per la valutazione della risposta precoce. Giova ricordare che purtroppo l'abitudine frequente di sostituire empiricamente e precocemente il trattamento antibiotico determina conseguenze rilevanti non solo nella gestione delle infezioni ma anche in generale sui costi complessivi diretti e indiretti della spesa sanitaria. Con molecole a lunga emivita d'azione si apre dunque un nuovo scenario terapeutico in setting gestionali di-

versi da quelli di immediato e comprensibile utilizzo, nel pieno rispetto delle indicazioni terapeutiche:

- terapia di pazienti ricoverati, anche in un periodo immediatamente precedente la dimissione;
- terapia in accettazione, pronto soccorso e day hospital (DH), su costante indicazione e supervisione infettivologica;
- pazienti provenienti da strutture di lungodegenza, con possibile dimissione precoce, anche in DEA (come nell'esempio precedente);
- pazienti tossicodipendenti per via endovenosa nei quali la compliance al ricovero e/o alla terapia sia difficoltosa;
- situazioni di impossibilità del ricovero per problematiche di vario tipo (familiari, socio-assistenziali ecc.).

Inoltre, dal punto di vista microbiologico ed ecologico, l'impiego di dalbavancina potrebbe avere un ulteriore razionale in pazienti a rischio di infezioni da parte di ceppi MRSA e/o stafilococchi coagulasi-negativi oxacillina-resistenti (MRSE), le cui condizioni cliniche ne permetterebbero la dimissione: ad esempio pazienti che abbiano presentato complicanze infettive post-cardiochirurgiche e post-chirurgiche, o con infezioni cutanee e dei tessuti molli che complicano il posizionamento di protesi impiantate.

La letteratura appare infine ricca di studi nei quali dalbavancina è stata utilizzata scondo modalità differenti rispetto alle indicazioni ufficiali, valutandone anche l'efficacia e la concentrazione tissutale raggiungibile, e dalle quali potrebbe essere utile prendere spunti per allargare le applicazioni cliniche e i campi di uti-



lizzo dei lipoglicopeptidi long-acting, soprattutto in pazienti che richiederebbero un percorso di ospedalizzazione per una terapia parenterale prolungata. Riportiamo qualche esempio dalla letteratura a disposizione.

In uno studio condotto da Dunne et al. è stata valutata la concentrazione di dalbavancina raggiungibile nell'osso e specificamente nella corticale ossea, dopo 12 ore dalla prima infusione di 1.000 mg somministrata per via endovenosa e dopo due settimane. I risultati hanno mostrato concentrazioni adeguate, oltre la MIC per *Staphylococcus aureus* e una prolungata esposizione tissutale fino ad 8 settimane, confermando lo schema terapeutico convenzionale (4).

In un case report pubblicato da Cho et al. dalbavancina è stata impiegata nel trattamento di una flebite settica sostenuta da MSSA e trattata inizialmente con cefazolina per sei giorni, alla quale è seguita la somministrazione di dalbavancina: si è osservata una negativizzazione delle emocolture al termine del trattamento senza recidiva della patologia (5).

In una case series è stato descritto l'utilizzo di dalbavancina nel trattamento delle infezioni delle protesi articolari come alternativa al più classico approccio combinato di revisione in due tempi, con un netto impatto sulla morbilità e sulla mortalità, ma anche sulla gestione di costi diretti e indiretti. Due pazienti sono stati pertanto sottoposti a un unico intervento di revisione con successivo trattamento antibiotico con lipoglicopeptide a lunga emivita, ottenendo risultati sovrapponibili al classico approccio ma con un impatto sensibilmente diverso in termini di costi e qualità di vita del paziente (6).

È possibile inoltre ritrovare numerosi studi in cui dalbavancina è stata utilizzata nel trattamento delle fasciti necrotizzanti sostenute da cocci Gram-positivi compresi ceppi di MRSA e strep-

tococchi (7), nelle infezioni del torrente circolatorio sostenute da ceppi emergenti con sensibilità intermedia (8), nelle infezioni di cute e tessuti molli in setting extraospedalieri (9), in casi selezionati di infezioni sostenute da enterococchi (10), nel trattamento delle polmoniti sostenute da MRSA (11), in alcuni casi di endocarditi come terapia di salvataggio (12), nelle infezioni protesiche sostenute da MRSE (13).

Inoltre, la terapia con dalbavancina in associazione con antibiotici quali daptomicina e linezolid nel trattamento di infezioni sostenute da ceppi MRSA ha mostrato un effetto sinergico delle differenti molecole senza effetti di antagonismo (14). È stata anche valutata la selezione in vitro da parte di differenti ceppi di *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* mettendo a confronto diversi lipoglicopeptidi ed è stato descritto un aumento delle MIC nel range intermedio, a sottolineare ancora una volta l'attività multistep dell'azione di questa classe di farmaci (10).

In conclusione è possibile affermare che dalbavancina è molto efficace e presenta un profilo di sicurezza elevato, essendosi dimostrata non inferiore alle molecole antibiotiche con le quali è stata confrontata. L'utilizzo di dalbavancina stimola una serie di considerazioni che vanno ad arricchire le nostre potenzialità terapeutiche per quanto riguarda le nuove possibilità di utilizzo in diversi setting, modificando la nostra attività prescrittiva, spesso empirica; cambiando in misura sostanziale i nostri atteggiamenti sulle modalità di ricovero e dimissione; confermando la necessità di valutazione clinica della risposta precoce; evitando precoci e spesso inopportune modifiche terapeutiche. In ambito locale e in un contesto multidisciplinare condiviso di antibiotic stewardship, tali opportunità vanno implementate anche al fine di ampliare le indicazioni cliniche di utilizzo dei lipoglicopeptidi con prolungata emivita, in nuovi scenari di particolare interesse clinico, infettivologico e internistico.

## Bibliografia

1. Kaasch AJ, Seifert H. Oritavancin: a long-acting antibacterial lipoglycopeptide. *Future Microbiol* 2016;11:843-855.
2. Leuthner KD, Yuen A, Mao Y, Rahbar A. Dalbavancin (BI-387) for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(2):149-159.
3. Chambers HF. Pharmacology and the treatment of complicated skin and skin structure infections. *N Engl J Med* 2014;370(23):2238-2239.
4. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1849-1855.
5. Cho JC, Estrada SJ, Beltran AJ, Revuelta MP. Treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to septic phlebitis using dalbavancin. *J Clin Pharm Ther* 2015 Jul 16.
6. Antony SJ, Cooper LG. Use of Oritavancin (Novel New Lipoglycopeptide) in the Treatment of Prosthetic Joint Infections (PJI): A Possible Alternative Novel Approach to a Difficult Problem. *Infect Disord Drug Targets* 2017;17(2):77-80.
7. Menichetti F, Giuliano S, Fortunato S. Are there any reasons to change our behavior in necrotizing fasciitis with the advent of new antibiotics? *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(2):172-179.
8. Werth BJ, Jain R, Hahn A et al. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(4):429e.
9. Mischlinger J, Lagler H, Harrison N, Ramharter M. Dalbavancin for outpatient parenteral antimicrobial therapy of skin and soft tissue infections in a returning traveller: Proposal for novel treatment indications. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129(17-18):642-645.
10. Arhin FF, Seguin DL, Belley A, Moeck G. In vitro stepwise selection of reduced susceptibility to lipoglycopeptides in enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89(2):168-171.
11. Barber KE, Tirmizi A, Finley R, Stover K. Dalbavancin Use for the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(2):77-79.
12. Steele JM, Seabury RW, Hale CM, Mogle BT. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(1):101-103.
13. Ramírez Hidalgo M, Jover-Sáenz A, García-González M, Barcenilla-Gaite F. Dalbavancin treatment of prosthetic knee infection due to oxacillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(2):142-143.
14. Aktas G, Derbentli S. In vitro activity of daptomycin combined with dalbavancin and linezolid, and dalbavancin with linezolid against MRSA strains. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):441-443.

# Trattamento sequenziale “antibiotico-probiotico-prebiotico” nell’induzione e nel mantenimento della remissione sintomatologica in pazienti IBS con SIBO

Patrizia Saltarelli<sup>1</sup>, Marcello Angeloni<sup>2</sup>, Filippo Antonini<sup>3</sup>, Marco Guarracino<sup>4</sup>, Eugenia Giorgia Onori<sup>4</sup>, Filippo Vernia<sup>4</sup>, Stefano Necozone<sup>4</sup>, Angelo Viscido<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Regionale San Salvatore, L’Aquila, Italia; <sup>2</sup>Centro Polispecialistico Santa Cristina, Fano, Italia;

<sup>3</sup>Università Politecnica delle Marche, Fermo, Italia; <sup>4</sup>Università degli studi dell’Aquila, L’Aquila, Italia

## Abstract

**Introduction.** Induction and maintenance of clinical remission in IBS patients with SIBO, with sequential antibiotic-probiotic-prebiotic therapy.

**Background.** Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS), diagnosed in accordance with Rome 3 criteria, are often aspecific and are similar to those of other pathologies. This study analysed the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), trying to evaluate the short and long-term efficacy of rifaximin, followed by the administration of prebiotics and probiotics, on gastrointestinal symptoms.

**Methods.** Among 937 patients with IBS symptoms, 122 consecutive patients were hired and classified using Rome III criteria. Patients completed a questionnaire recording GI symptoms, such as abdominal pain, abdominal distension, meteorism and diarrhoea, at the moment of the medical interview and 1, 3 and 6 months after withdrawal of therapy. Symptoms were evaluated with an Index Score ranging from 0 to 4. Subsequently, a glucose breath test was performed in all patients and considered positive for value of 12 ppm higher than basal level.

**Results.** 47 patients had a positive glucose breath test and were enrolled into the study. Symptoms at baseline were: meteorism in 38 patients, abdominal distension in 39, abdominal pain in 24 and diarrhoea

in 29. A month after the treatment 35 patients with meteorism did not show the symptom anymore. Two patients went into remission after 3 months, when a relapse was observed in a different subject. The abdominal pain disappeared in 22 patients at the first control. There has been 1 non-responder to the therapy and one relapse at the sixth month. A relapse was observed at the last control. 33 patients with abdominal distension showed an improvement of the symptoms after a month. At the third and sixth month of follow-up only two patients reported the presence of the symptom. One of them did not respond for the full 6 months follow-up. One reported absence of symptoms after 6 months, when another patient relapsed. In 26 on 29 patients reporting diarrhoea there has been a clinical improvement. A patient did not respond to the therapy for the full 6 months follow-up, two reported an improvement of the symptoms after 3 months and one relapsed after 6 months. The analysis of these results showed a rate of relapse of 8,8% after 3 months and of 14,7% after 6 months.

**Discussion.** Data of our work are considerably better if compared to the published literature, suggesting the efficacy of this therapeutic regimen on SIBO patients. Even more interesting could be that in about one third of the patients diagnosed in a first time as IBS could be observed SIBO.

## Riassunto

**Introduzione.** La sintomatologia dei pazienti con sindrome dell’intestino irritabile diagnosticata con i criteri di Roma 3, sono in larga misura aspecifici e comuni ad altre patologie. In questo studio si è valutata la prevalenza di proliferazione batterica del tenue e si è valutato l’effetto di una terapia con rifaximina, probiotici e prebiotici sulla sintomatologia a breve e lungo termine.

**Metodi.** Di 937 pazienti ambulatoriali, giunti consecutivamente alla nostra osservazione nel periodo compreso tra giugno 2015 e gennaio 2016,

sono stati arruolati 122 pazienti con sintomatologia riferibile a IBS e classificati secondo i criteri di Roma III. A tutti è stato somministrato all’ingresso, a 1, a 3 e a 6 mesi un questionario per la valutazione di: dolore e distensione addominale, diarrea e meteorismo, che sono stati valutati grazie ad uno “score di severità” variabile da 0 a 4, da noi elaborato. I pazienti sono stati successivamente sottoposti a Breath Test (BT) al glucosio per diagnosi di SIBO, considerato positivo per valori superiori di 12 parti per milione (ppm) rispetto al basale.

Keywords small intestinal bacterial overgrowth, SIBO, rifaximin, probiotic, prebiotic, irritable bowel syndrome, IBS, glucose breath test

**Risultati.** In 47 dei 122 pazienti è stata posta diagnosi di SIBO. Al momento dell'arruolamento 38 soggetti su 47 riferivano meteorismo, 39 distensione addominale, 24 dolore addominale e 29 erano affetti da diarrea; 35 dei pazienti con meteorismo non presentavano più il sintomo ad un mese dal trattamento, due pazienti sono andati in remissione clinica dopo 3 mesi, quando si è verificata una recidiva sintomatologica. Il dolore addominale si è risolto in 22 su 24 pazienti. In un paziente non si è osservata remissione del sintomo, un secondo ha riferito una scomparsa della sintomatologia al 6° mese. In un soggetto si è osservata una recidiva al sesto mese di follow-up. 33 dei pazienti con distensione addominale non riferivano più questo disturbo dopo il trattamento. Al terzo e 6° mese di follow-up solo due pazienti riferivano persistenza del sintomo. Uno solo di essi ha riferito persistenza di tale disturbo dal primo fino al sesto mese di follow-up. Un paziente è andato in remissione al sesto mese, quando

si è osservata una recidiva in un altro soggetto. In 26 dei pazienti con diarrea si è osservata una normalizzazione della sintomatologia. Dei restanti 3 un paziente ha continuato a riferire alterazioni della sintomatologia per tutta la durata del follow-up, mentre in due si è osservato un miglioramento al terzo mese. Un paziente ha invece riferito recidiva dopo 6 mesi. Il tasso di recidiva sintomatologica è stato del 8,8% a 3 mesi e del 14,7% a 6 mesi.

**Discussione** Rispetto ai pochi studi presenti in letteratura riguardo all'efficacia del trattamento antibiotico nella SIBO, i dati ottenuti dal nostro lavoro mettono in evidenza dei risultati notevolmente migliori, suggerendo la maggiore efficacia dello schema terapeutico impiegato. Di ancora maggiore interesse l'osservazione che la ricerca sistematica di SIBO ne documenta la presenza in circa un terzo dei pazienti inizialmente classificati come affetti da IBS.

## Introduzione

L'apparato digerente ospita circa  $10^{14}$  cellule batteriche, che insieme costituiscono il cosiddetto "microbiota" (1). Il microbiota può essere considerato un vero e proprio organo, che regola metabolismo (es. obesità, diabete), difese immunitarie, ma sembra essere anche causa di altri disturbi, quali patologie cardiovascolari e disordini neurologici (es. disturbi dell'umore, comportamentali e affettivi). La quantità, le specie e la dislocazione di questi microorganismi, all'interno dell'apparato digerente, devono essere, tra loro, in equilibrio per esplicare al meglio le loro funzioni fisiologiche e per contribuire a una naturale condizione di benessere dell'organismo.

La contaminazione batterica del tenue (SIBO) è caratterizzata da un'eccessiva presenza di batteri e da una modifica della composizione delle specie normalmente presenti nel piccolo intestino. A questa alterazione è normalmente associato un corteo sintomatologico che include: gonfiore, diarrea, dolore addominale e flatulenza. Può inoltre manifestarsi nelle forme più severe, ma meno frequenti, con malassorbimento, perdita di peso, anemia sideropenica e carenza vitaminica (2). La SIBO rappresenta, quindi, una condizione che può mimare numerose patologie sia funzionali (IBS, stipsi e diarrea cronica), che organiche (IBD, celiachia, malattia diverticolare). Studi recenti suggeriscono che la SIBO possa essere la causa dell'IBS in almeno una parte dei pazienti (3).

La prevalenza della SIBO non è nota.

Le conoscenze sulle caratteristiche del microbiota presente a livello del tenue sono piuttosto scarse a causa della non agevole accessibilità dell'organo. I dati presenti in letteratura sulla prevalenza della SIBO sono alquanto eterogenei: dal 4 al 78% nei pazienti con IBS e dal 1 al 40% nei soggetti sani secondo Ghosal et al. (4), mentre varia tra lo 0 e il 15,6% secondo Khoshini et al. (5).

Il gold standard per la diagnosi di SIBO è l'aspirato del fluido duodeno-digiunale con coltura e conta batterica. Una concentrazione di  $10^5$  UCF/ml è normalmente considerata come il cut-off per identificare la SIBO (1,2,4-7). Tuttavia questo metodo diagnostico rimane costoso ed invasivo. Il Breath Test al glucosio, invece, è un test economico e non invasivo (5,8).

Un recente studio, che compara il BT al glucosio con l'aspirato e coltura duodenale, ha mostrato una specificità e sensibilità pari, rispettivamente, al 66 e 77% (9,10).

Considerando il ruolo primario che ha il microbiota intestinale nella genesi della patologia, è quindi intuitivo come il trattamento della SIBO si basi essenzialmente sull'impiego della terapia antibiotica.

La scelta dell'antibiotico, del dosaggio e la durata della terapia, tuttavia, non sono ancora stati chiariti in maniera univoca. I più comunemente impiegati sono la clindamicina, il metronidazolo e la rifaximina (5,11-14). Per la scarsità degli effetti collaterali rilevati nel tempo, quest'ultimo è sicuramente il più utilizzato nel trattamento della SIBO.

Generalmente la durata della terapia varia tra i 5 e i 30 gg

perché non esiste, al momento, un protocollo standardizzato. Alcuni autori, inoltre, non ripetono la terapia, mentre altri suggeriscono questa ripetizione anche dopo uno, quattro o sei mesi.

I dati presenti in letteratura mostrano una frequenza di recidiva della sintomatologia e della positività al BT pari al 13%, 28% e 44% rispettivamente a 3, 6 e 9 mesi dal termine del trattamento con soli antibiotici (14). Farmaci stimolanti la motilità, grazie alla loro capacità di ridurre la stasi fecale sono stati considerati come una potenziale terapia (15,16). Una dieta a scarso contenuto di FODMAP incide significativamente sul microbiota intestinale, sebbene non vi siano studi, e un suo eventuale beneficio oggettivo nel trattamento della malattia necessita di ulteriori valutazioni scientifiche (17,18). Alla luce di quanto descritto riguardo al ruolo della microflora, risulta senz’altro interessante l’idea di sostituire i “batteri dannosi” con dei batteri più “utili” al ripristino del microambiente fisiologico del tenue. L’utilizzo dei probiotici per modificare/riequilibrare la flora batterica è consolidato da tempo e un gran numero di azioni benefiche viene loro riconosciuto (19). In una recente meta-analisi Zhong et al. sembrano confermare l’utilità di questo approccio, dimostrando una decontaminazione dell’85,8% della combinazione di antibiotici e probiotici, contro il 53,2% di decontaminazione indotta dall’uso esclusivo di alcuni probiotici e il 51,1% indotto da terapia antibiotica suggerito in un’altra meta-analisi da Shah (11,20). Il nostro studio, ha come primo scopo, quello di valutare la remissione sintomatologica della SIBO, nei pazienti affetti da tale condizione, sottoposti ad antibiotico-terapia con rifaximina e a seguire con cicli terapeutici con probiotici microincapsulati (*Bifidobacterium breve* BR03 e *Lactobacillus rhamnosus* LR04) associati sia a vitamine del gruppo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12) sia a prebiotici (FOS) e, inoltre, di valutare, come secondo obiettivo, il mantenimento dei benefici raggiunti in assenza di recidive sintomatologiche.

## Pazienti e metodi

Popolazione screenata: pazienti con IBS.

Popolazione inclusa: positività per SIBO al Breath Test.

Disegno dello studio: coorte prospettico.

Di 937 pazienti ambulatoriali, giunti consecutivamente alla nostra osservazione nel periodo compreso tra il 1 giugno 2015 e il 31 gennaio 2016, sono stati arruolati 122 pazienti con sintoma-

tologia riferibile a IBS. Quarantasette dei 122 con IBS sono risultati essere affetti da SIBO.

Sono stati considerati criteri di esclusione la presenza di: malattie infiammatorie intestinali (rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn), flogosi aspecifica del colon, neoplasie, intolleranza al lattosio documentata da Breath test positivo associato a sintomi, pazienti che nei 30 giorni precedenti si erano sottoposti ad antibiotico-terapia, utilizzo di PPI, procinetici o probiotici.

Tutti i pazienti che rientravano nei criteri di Roma III sono stati sottoposti a BT al glucosio. Il test è stato eseguito con un carico di 50 g, con campionamenti ogni 15 minuti per 2 ore. I campioni di aria espirata sono stati analizzati con analizzatore per breath test all’idrogeno MEC. Il test è stato considerato positivo per proliferazione batterica del piccolo intestino quando presentava valori superiori di 12 parti per milione (ppm) rispetto al basale (21).

Quarantasette pazienti su 122 sono risultati positivi al BT al glucosio, ed è stata pertanto posta diagnosi di SIBO.

A tutti i pazienti è stato somministrato un questionario con cui venivano valutati i seguenti sintomi: dolore addominale, distensione addominale, alterazioni dell’alvo di tipo diarroico e meteorismo. La valutazione complessiva dei sintomi durante il follow-up a 1, 3 e 6 mesi, è stata effettuata anche con un indice sintomatico che prevedeva un punteggio da 0 a 4, calcolato assegnando un valore pari a 1 in caso di presenza di ognuno dei quattro sintomi studiati e a 0 in caso di assenza di sintomi.

Tutti i 47 soggetti affetti da SIBO sono stati sottoposti a terapia con: rifaximina 200 mg, 2 cp x 3 per 14 giorni; a seguire con l’assunzione di probiotici (*Bifidobacterium breve* + *Lactobacillus rhamnosus*) in capsule, 1 cp al giorno per 10 giorni e di un simbiotico (*Bifidobacterium breve* + *Lactobacillus rhamnosus* + frutto-oligo saccaridi) in bustine, 1 bustina al giorno per altri 14 giorni. Nessun paziente ha sospeso la terapia prevista nello studio.

Dopo 1 mese dal trattamento (T1), dopo 3 mesi (T3) e dopo 6 mesi (T6) è stato nuovamente somministrato, ai pazienti con SIBO, lo stesso questionario di rivalutazione clinica, paragonando i risultati ottenuti con quelli presenti al momento dell’arruolamento (T0).

La variazione, espressa come miglioramento o persistenza del singolo sintomo, dopo 1, 3 e 6 mesi dalla terapia è stata valutata con il test Q di Cochrane (Tab. Ia-Ic).

L’analisi statistica dell’indice sintomatico è stata effettuata mediante l’analisi della varianza per misure ripetute non parametriche di Friedman (Tab. II). Il test Q rappresenta una estensione del test di McNemar, mentre il test di Friedman è un test non parametrico per valutare le differenze tra diversi gruppi di osservazioni correlate.

**Tabella I A,B,C,D.** Mostrano la distribuzione dei sintomi (rispettivamente per diarrea, dolore addominale, distensione addominale e meteorismo) nella popolazione di studio. La frequenza di tutti i sintomi diminuisce nel corso del follow-up in modo statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (test Q di Cochran). L'efficacia è già presente al T1 e si mantiene per tutto il follow-up.

A Diarrea	N. pazienti con sintomi		Pazienti sintomatici (%)
	Assenti	Presenti	
T0	18	29	61,7
T1	44	3	6,38
T3	46	1	2,13
T6	45	2	4,26

B Dolore	N. pazienti con sintomi		Pazienti sintomatici (%)
	Assenti	Presenti	
T0	23	24	51,06
T1	45	2	4,26
T3	45	2	4,26
T6	45	2	4,26

C Distensione addominale	N. pazienti con sintomi		Pazienti sintomatici (%)
	Assenti	Presenti	
T0	8	39	82,98
T1	41	6	12,77
T3	45	2	4,26
T6	45	2	4,26

D Meteorismo	N. pazienti con sintomi		Pazienti sintomatici (%)
	Assenti	Presenti	
T0	9	38	80,5
T1	44	3	6,38
T3	45	2	4,26
T6	45	2	4,26

**Tabella II.** Lo score medio al tempo 0 è statisticamente differente rispetto a quello degli altri momenti del follow-up ( $p < 0,00001$ ). La differenza tra T1, T3 e T6 non è statisticamente significativa.

Variabile	Valore medio dello score	Differenza ( $p < 0,005$ ) rispetto a:
T0	3,98	T1,T3,T6
T1	2,11	T0
T3	1,94	T0
T6	1,94	T0

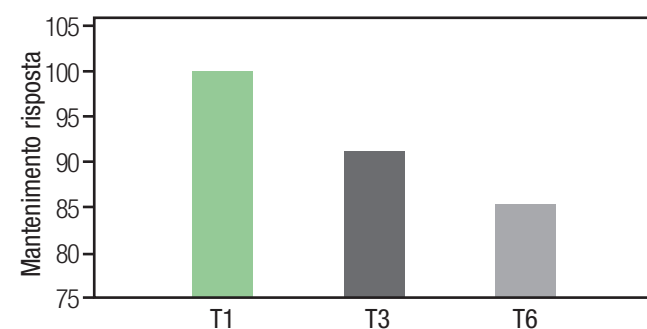
## Risultati

Al momento dell'arruolamento il sintomo più frequente era la distensione addominale (39/47 pazienti), seguita da meteorismo (38/47 pazienti), disturbi dell'alvo di tipo diarroico (29/47 pazienti) e dal dolore addominale (24/47 pazienti) (Tab. III). È importante notare come alla riduzione nel tempo del numero di pazienti sintomatici, si sia associato un aumento del numero di sintomi riferiti.

**Tabella III.** Prevalenza dei sintomi al momento dell'arruolamento (T0) e ai tempi T1, T3 e T6, rispettivamente.

	T0 n. 47	T1 n. 47	T2 n. 47	T3 n. 47
Distensione addominale	39 (83%)	6 (15,38%)	2 (5,12%)	2 (5,12%)
Meteorismo	38 (80,9%)	3 (7,89%)	2 (5,26%)	2 (5,26%)
Diarrea	29 (61,7%)	3 (10,34%)	1 (3,44%)	2 (6,89%)
Dolore addominale	24 (51,1%)	2 (4,3%)	2 (4,3%)	2 (4,3%)

**Figura 1.** Mantenimento della remissione sintomatologica nei 34 pazienti che avevano risposto alla terapia al T1.



A 1 mese dalla fine della terapia 13 pazienti su 47 (27,65%) presentavano ancora uno o più sintomi, mentre a tre e sei mesi solo 10 pazienti (21,27%) riferivano ancora disturbi.

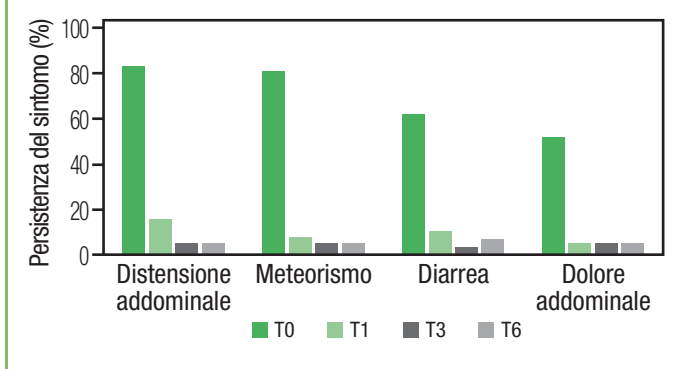
L'analisi dei risultati complessivi, nei 34 pazienti che avevano inizialmente risposto alla terapia (T1), mostra un tasso di recidiva sintomatologica dell'8,8% a 3 mesi e del 14,7% a 6 mesi (Fig. 1).

### Analisi dei singoli sintomi

Dopo 1, 3 e 6 mesi dalla terapia i sintomi si sono così modificati (Fig. 2).



Figura 2. Analisi dei singoli sintomi dopo 1, 3 e 6 mesi dalla terapia.



- **Distensione addominale.** 33/39 pazienti non lamentavano questo disturbo a un mese dal trattamento. Al terzo e sesto mese di follow-up solo due pazienti riferivano persistenza del sintomo. Uno solo di essi ha riferito persistenza di tale disturbo dal primo fino al sesto mese di follow-up. Un paziente è andato in remissione al sesto mese, quando si è osservata una recidiva in un altro soggetto.
- **Meteorismo.** Dei 35 pazienti su 38 che a un mese dal trattamento non presentavano più tale sintomo, due pazienti sono andati in remissione clinica dopo 3 mesi, quando si è verificata una recidiva sintomatologica. In aggiunta nessun paziente ha sviluppato tale sintomo tra quelli che non lo avvertivano prima del trattamento.
- **Dolore addominale.** 22/24 pazienti non riferivano più tale sintomo dopo il trattamento. In un paziente non si è osservata remissione del sintomo, un secondo ha riferito una scomparsa della sintomatologia al 6 mese. In un soggetto si è osservata una recidiva al sesto mese di follow-up, dopo due mesi di benessere clinico. Nessun paziente ha sviluppato tale sintomo *ex-novo* tra quelli che non lo manifestavano al momento dell'arruolamento.
- **Diarrea.** I disturbi dell'alvo sono stati descritti come diarrea quando il paziente presentava più di tre evacuazioni al giorno. In 26/29 pazienti si è osservato un miglioramento della sintomatologia al primo mese di follow-up. Dei restanti 3 un paziente ha continuato a riferire alterazioni della sintomatologia per tutta la durata del follow-up, mentre in due si è osservato un miglioramento al terzo mese. Un paziente, asintomatico al T1 e T3, ha riferito recidiva dopo 6 mesi. Nessuno tra i pazienti con alvo non diarroico al momento dell'arruolamento ha sviluppato diarrea in corso di follow-up.

Utilizzando il test Q di Cochran l'andamento nel tempo del disturbo diminuisce in modo statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). In particolare all'analisi *post-hoc* secondo il metodo di Sheskin, corretta per confronti multipli, presenta una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) tra T0 e tutte le altre osservazioni. Le differenze tra T1, T3 e T6 non sono, invece, tra loro statisticamente significative.

Il test di Friedman mostra come la riduzione dei valori sia statisticamente significativa ( $p < 0,00001$ ). In particolare l'analisi *post-hoc* con il metodo di Conover, corretta per confronti multipli, evidenzia una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,005$ ) tra il primo momento e tutti gli altri. Non ci sono invece differenze significative tra gli altri momenti.

## Discussione

I dati di questo studio indicano che un regime di terapia sequenziale costituita da rifaximina, prebiotici e probiotici, determina la scomparsa dei sintomi nella maggior parte dei pazienti con SIBO (72,35% ad un mese e 78,73% a tre e sei). La remissione dei sintomi perdura in quasi tutti i pazienti che rispondono al T1, per sei mesi (85,3%). È rilevante il dato che i pazienti con SIBO siano oltre un terzo dei pazienti visitati in un ambulatorio di gastroenterologia per IBS. Questi dati suggeriscono la opportunità di somministrare un BTG a tutti i pazienti con sintomi di questo tipo.

La scomparsa precoce dei sintomi in quasi tutti i pazienti potrebbe essere ipoteticamente riferibile a un effetto placebo, che è spesso presente nei pazienti con disturbi di probabile natura funzionale. Comunque, il ridotto numero di recidive a 3 e a 6 mesi suggerisce che la scomparsa dei sintomi sia effettivamente riferibile alla risoluzione della SIBO e non ad un effetto placebo. Il ridotto numero di recidive a sei mesi, oltre a confermare l'efficacia della terapia, suggerisce che i pazienti affetti da SIBO non rappresentino un sottogruppo di pazienti con IBS, ma una popolazione separata.

Nonostante la SIBO sia una patologia nota da tempo, non vi è unanimità sulla definizione e sui criteri diagnostici. Anche il trattamento non è standardizzato: l'approccio terapeutico si avvale di antibiotici e la rifaximina è quello più usato. Una recente meta-analisi ha dimostrato che la rifaximina è efficace nella terapia della SIBO. Non vi è accordo sull'aumento di efficacia ottenibile con la associazione con pre- e pro-

biotici. La frequenza di remissione osservata nel nostro studio è superiore a quella riportata in letteratura per la sola rifaximina. Questo guadagno terapeutico sembra dovuto all'effetto dei probiotici e dei prebiotici che seguono il trattamento antibiotico, come suggerito anche dal lavoro di Zhong et al. (20). Seppure con alcuni limiti, sembra dunque che l'utilizzo di probiotici micronizzati e dei prebiotici, associati al trattamento antibiotico, possa esercitare un effetto positivo sulla guarigione e sul mantenimento della remissione dei sintomi.

## Conclusioni

I dati presentati in questo lavoro preliminare suggeriscono che:

1. tutti i pazienti con IBS devono essere sottoposti a BT al glucosio;
2. la terapia con pre- e probiotici somministrata successivamente a quella con antibiotici potrebbe migliorare l'efficacia nella risoluzione dei sintomi rispetto alla sola terapia antibiotica.

A tale riguardo però si rendono necessari ulteriori studi controllati e randomizzati, che possano confermare tale ipotesi.

## Take home messages

1. Il 38,52% dei pazienti con sintomi IBS della nostra casistica presentava una sottostante condizione di SIBO.
2. A 1 mese dalla fine della terapia il 27,65% di tutti i pazienti trattati presentava ancora uno o più sintomi.
3. Nell'85,3% dei pazienti della nostra casistica, che ottengono la remissione dei sintomi a un mese dalla fine del trattamento, questa perdura per sei mesi.
4. La scomparsa precoce dei sintomi, in quasi tutti i pazienti, potrebbe essere ipoteticamente riferibile a un effetto placebo, ma il ridotto numero di recidive a 3 e 6 mesi suggerisce invece che la scomparsa dei sintomi sia effettivamente riferibile alla risoluzione della SIBO.
5. L'utilizzo di probiotici e prebiotici, associato alla terapia antibiotica, potrebbe esercitare un effetto positivo nella guarigione e nel mantenimento della remissione dei sintomi.

## Bibliografia

1. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004;268:491-502.
2. Gutierrez IM, Kang KH, Calvert CE et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children with intestinal failure: a retrospective review. *J Pediatr Surg* 2012;47:1150-1154.
3. Aziz I, Törnblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty? *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33(3):196-202.
4. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;20:2482-2491.
5. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-1454
6. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1103-1111.
7. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57:1321-1329.
8. Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55: 297-303.
9. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS . How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18:8.
10. Erdogan A, Lee YY, Badger C et al. What is the optimal threshold for an increase in hydrogen and methane levels with glucose breath test (GBT) for detection of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology* 2014;146:S-532.
11. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:925-934.
12. Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engle J Med* 2011;364:22-32.
13. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11:1-19.
14. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2031-2035.
15. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M et al. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1251-1255.
16. Pimentel M, Morales W, Lezcano S, et al. Low-dose nocturnal tegaserod or erythromycin delays symptom recurrence after treatment of irritable bowel syndrome based on presumed bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol* 2009;5: 435-442.
17. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015;64: 93-100.
18. Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1256-1270.
19. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864-86.
20. Zhong C, Qu C, Wang B, et al. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(4):300-311.
21. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1-49.

La malattia venosa cronica (MVC) è una condizione patologica molto diffusa, con un'alta prevalenza e un notevole impatto sul sistema sanitario (1) che si estrinseca nell'insufficienza venosa cronica, che, a sua volta, nel tempo, può portare all'ipertensione venosa cronica, con tutto il corredo sintomatologico e le relative complicanze (2). I segni più diffusi di MVC riscontrati dal medico durante l'esame clinico sono: edema, teleangectasie, varici, pigmentazione della pelle e ipodermite. I sintomi riferiti dai pazienti includono senso di pesantezza, dolore, prurito, crampi muscolari e nelle situazioni più gravi anche claudicatio (1).

La MVC primaria viene definita come un'anomalia morfologica e funzionale del sistema venoso, di lunga durata, che, a differenza della MVC secondaria, causata da una trombosi, non ha un'origine nota (1). Da un punto di vista fisiopatologico, tuttavia, l'ipertensione venosa, causata principalmente da reflusso attraverso valvole inefficienti, e talvolta da ostruzione primaria non post-trombotica, sembra essere alla base di tutte le manifestazioni cliniche della MVC primaria. L'infiammazione è l'elemento chiave nel rimodellamento della parete, nel malfunzionamento della valvola e nella successiva ipertensione venosa (1). I cambiamenti nell'emodinamica delle vene vengono trasmessi al microcircolo dove comportano alterazione dei capillari e quindi edema, cambiamenti cutanei ed eventuali ulcere venose. I sintomi pos-

sono essere il risultato di interazioni tra mediatori pro-infiammatori e fibre nervose situate nella parete venosa (1). Pertanto l'infiammazione venosa costituisce un promettente obiettivo terapeutico, considerando che lo scopo finale della terapia farmacologica è correggere le turbe micro e macrovasali e ripristinare, per quanto possibile, alcune delle funzioni fondamentali del microcircolo (2).

È dunque importante instaurare un trattamento medico nella MVC, anche nei casi in cui, in base alla diagnosi strumentale e alla decisione dello specialista, si decida per un intervento chirurgico. La terapia medica nella MVC prevede la prevenzione mediante la correzione dei fattori di rischio, la terapia farmacologica e la terapia compressiva (2).

Parlando di terapia per os, i vasoattivi (VAD) hanno mostrato di intervenire in diversi momenti della cascata infiammatoria, in particolare nell'interazione leucociti-endotelio, rilevante in molti aspetti della malattia (1).

Con il termine di vasoattivi, flebotropi o venotropi si intende un gruppo piuttosto eterogeneo di sostanze, alcune delle quali di origine sintetica, ma la maggior parte di origine naturale (2). Sia le linee guida italiane SICVE-SIF 2016 (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare e Società Italiana di Flebologia) che l'*intervention review* di Cochrane confermano che ci sono evidenze di effetti benefici dei flebotropi sull'edema e sui segni e i sintomi correlati alla MVC (2,3).

### EDEMA DELLE CAVIGLIE (da: Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; mod.)

DIOSMINA MICRONIZZATA				RUTOSIDI (TROXERUTINA)			
Studio o sottogruppo	Flebotonici N	Placebo N	Rischio Relativo (IC 95%)	Studio o sottogruppo	Flebotonici N	Placebo N	Rischio Relativo (IC 95%)
Fermoso	20	14	0,81 (0,60, 1,08)	Cauwenberge	21	21	0,50 (0,30, 0,84)
Planchon	55	55	0,53 (0,33, 0,86)	Cauwenberge	60	60	0,74 (0,56, 0,99)
<b>Subtotale (95% IC)</b>	<b>75</b>	<b>69</b>	<b>0,63 (0,46, 0,86)</b>	Cloarec	53	51	0,75 (0,62, 0,89)
				Ihme	44	43	0,74 (0,57, 0,95)
				Kriner	25	25	0,64 (0,44, 0,93)
				MacLennan	52	52	0,81 (0,60, 1,09)
				Welch	72	75	0,67 (0,31, 1,45)
				<b>Subtotale (95% IC)</b>	<b>327</b>	<b>327</b>	<b>0,72 (0,64, 0,81)</b>

Test per l'effetto complessivo: Z = 2,93 (p=0,003)

Test per l'effetto complessivo: Z = 5,43 (p<00001)

Tra i vasoattivi, quelli con le maggiori evidenze sono:

#### ✓ Diosmina micronizzata

Meccanismo di azione venotropo: tonifica la muscolatura liscia venosa amplificando lo stimolo vasocostrittore della noradrenalina.

#### ✓ Rutosidi (es. troxerutina)

Meccanismo di azione vasoprotettore: contrasta i processi infiammatori inibendo l'attivazione leucocitaria da stasi venosa (ipossia).

I vasoattivi rivestono, quindi, un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti sintomatici fin dalle primissime fasi della MVC, anche in considerazione della scarsa compliance alla terapia compressiva

di alcuni di essi. Nelle fasi più avanzate di MVC, i venotropi possono essere utilizzati in combinazione con la scleroterapia, chirurgia e/o terapia elastocompressiva, e possono essere considerati come terapia aggiuntiva nei pazienti con ulcere venose attive (2). Inoltre, alla MVC si associano sempre malfunzionamenti del sistema linfatico. Le linee guida italiane sul linfedema riportano che **per la terapia medica del linfedema è utile associare alfa-benzopironi (cumarine) e gamma-benzopironi (diosmina micronizzata e troxerutina)** (4).

Riguardo a questi aspetti e al ruolo dei VAD, presentiamo qui di seguito l'intervista al professor Edoardo Cervi, Specialista in Chirurgia Generale e Vascolare dell'Università di Brescia.

## ✓ Qual è la sua esperienza con i VAD?

Ritengo i bioflavonoidi sicuramente utili, sia come terapia di supporto alle procedure ablativo (chirurgia, laser, radiofrequenza, scleroterapia) e/o conservative (CHIVA, risparmio della safena) nel trattamento dell'insufficienza venosa sia come alternativa in quei periodi dell'anno (estate) in cui tali procedure sono poco indicate. Ricordiamo inoltre che la malattia venosa si associa sempre alla problematica linfatica e l'edema è dovuto ad entrambe le componenti; per cui nella mia esperienza, **la terapia medica deve sempre prevedere bioflavonoidi ad alto dosaggio e cumarine ad azione antiedemigena**.

## ✓ Quali sono i periodi dell'anno in cui è più indicato il trattamento?

In realtà, tutto l'anno:

- tra aprile e settembre, perché "serve al paziente"
- tra ottobre e marzo, perché "serve al flebologo".

Infatti, le problematiche venose si manifestano in modo sintomatico con i primi caldi. In questo periodo però, laddove possibile, è meglio evitare ogni procedura chirurgica perché poi la paziente dovrebbe evitare di esporsi al sole per diversi mesi. La terapia per os con bioflavonoidi ad alto dosaggio e cumarine ad azione antiedemigena può permettere al paziente di risolvere la sintomatologia e procrastinare l'intervento in periodi più idonei. Nei mesi invernali la terapia per os è associata al periodo perioperatorio, perché prima di procedere al trattamento è importante sgonfiare le gambe; infatti, un conto è trattare una gamba sgonfia, un altro agire su una gamba gonfia. Dopo l'intervento, è importante proseguire perché ricordiamoci che la malattia venosa non riguarda la singola vena ma l'intero sistema venoso, per cui è giusto, per quanto possibile, proteggere il patrimonio venoso.

## ✓ Quali sono i pazienti nei quali consiglia l'intervento farmacologico?

Tutti i pazienti con insufficienza venosa degli arti inferiori anche quelli senza sintomi e chiaramente nei pazienti sintomatici, in particolare i gruppi di pazienti qui descritti:

- Pazienti con MVC lieve  
Con i primi caldi le donne ricominciano ad indossare

la gonna, si guardano le gambe e notano ritenzione idrica, capillari o inestetismi. A quel punto si allarmano e vogliono una soluzione rapida ed efficace, ma quello è proprio il momento meno indicato per intervenire con la terapia sclerosante perché il post terapia prevede un periodo di protezione dall'esposizione solare. In questi casi la terapia più indicata è proprio quella per os con **bioflavonoidi ad alto dosaggio e cumarine ad azione antiedemigena**, supportata da una terapia topica.

- Pazienti con IVC sintomatica  
Sono pazienti che in inverno tengono sotto controllo la patologia con l'ausilio delle calze elastiche. Verso maggio o giugno, quando il caldo si fa sentire, molte non sopportano più le calze elastiche proprio quando ce ne sarebbe più bisogno. In questi casi l'associazione di **bioflavonoidi ad alto dosaggio e cumarine ad azione antiedemigena** è in grado di contrastare la ricomparsa dell'edema e risolvere il problema delle gambe gonfie, sensazione di peso, formicolii.
- Pazienti con IVC severa  
Sono pazienti con una forma di IVC severa, forte associazione tra la componente vascolare e la componente linfatica. Si tratta ad esempio di pazienti a rischio di, o con già in atto, ulcera flebostatica, nei quali bisogna intervenire subito, senza rimandare, perché l'ulcera è molto dolorosa e c'è un alto rischio che si infetti. In questi casi, oltre ai trattamenti convenzionali (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia) il supporto della terapia per os con **bioflavonoidi ad alto dosaggio e cumarine ad azione antiedemigena** è importantissimo, sia prima che dopo l'intervento.

## ✓ Qual è il ruolo della terapia topica?

Nei casi meno gravi, quando ci sono i primi sintomi ma non c'è ancora evidenza di Malattia Venosa, la terapia topica è ideale. Nei casi in cui l'edema è importante il paziente può arrivare a gocciolare, trasudare liquido per via di un cedimento dell'epidermide. In questi casi è utile associare **un gel a base acquosa con proprietà eutrofiche e restitutive contenente escina per sigillare l'endotelio e glucosaminoglicani per rinforzare la matrice**.

## Bibliografia

1. Perrin M, Ramelet AA. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:117-125.
2. Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery Linee guida SICVE-SIF 2016. 2016;23(4):3-45.
3. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD003229.
4. Michelini S, Campisi C, Ricci M et al. Linee Guida Italiane sul Linfedema EUR MED PHYS 2007;43(Suppl. 1 to No. 3).

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. <b>CLAUDIO ALLEGRA</b> Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma	Prof. <b>ANTONIO DI BIAGIO</b> Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova
Prof. <b>ALFREDO CARLO ALTAMURA</b> Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano	Prof. <b>SILVANO ESPOSITO</b> Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli
Prof. <b>ETTORE AMBROSIONI</b> Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna	Prof. <b>PIETRO FERRARA</b> Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma
Dott. <b>MATTEO BASSETTI</b> Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine	Prof. <b>FRANCO FRASCHINI</b> Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
Prof. <b>VINCENZO BELLIA</b> Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Palermo	Dott. <b>MAURIZIO LUISETTI</b> Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia
Prof. <b>GABRIELE BIANCHI PORRO</b> Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano	Dott. <b>MARIO MALERBA</b> Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
Prof. <b>FEDERICO CACCIAPUOTI</b> Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università, Napoli	Prof. <b>MARIO MANCINI</b> Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli
Prof. <b>FRANCO CAMANNI</b> Direttore Cattedra di Endocrinologia, Università, Torino	Prof. <b>DARIO OLIVIERI</b> Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma
Prof. <b>LUIGI CARRATÙ</b> Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli	Prof. <b>PAOLO PUDDU</b> Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Dott. <b>PIETRO CARRUS</b> Libero Professionista, Roma	Prof. <b>FRANCESCO SCAGLIONE</b> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
Prof. <b>ENZO CHIESARA</b> Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano	Prof. <b>CESARE SIRTORI</b> Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.
Prof. <b>ERCOLE CONCIA</b> Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona	Prof. <b>EMILIO STERNIERI</b> Professore Ordinario di Tossicologia, Università di Modena e Reggio Emilia
Prof. <b>LUCIO CRINÒ</b> Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna	Prof. <b>SILVANO TODESCO</b> Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. <b>CESARE DAL PALÙ</b> Dipartimento di Medicina e Clinica Sperimentale, Università di Padova	Prof. <b>DINO VAIRA</b> Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
Prof. <b>DOMENICO DE GRANDIS</b> Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo	Prof. <b>CLAUDIO VISCOLI</b> Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova





# VSL#3<sup>®</sup>

INTEGRATORE ALIMENTARE PROBIOTICO

*Il probiotico  
a misura di  
bambino*

*Citato nelle linee guida ESPGHAN<sup>1</sup>*

**GOCCE** da 0 a 3 anni

Nuova confezione con 2 flaconicini,  
50 miliardi di batteri ciascuno.\*

**Sticks** da 3 anni in su

Ogni stick contiene almeno 45 miliardi  
di cellule batteriche vitali.\*

Per un corretto utilizzo del prodotto nei primi 3 anni di vita sentire il parere del medico.  
Non contiene glutine e allergeni della soia\*

\* Vedi foglietto illustrativo di Gocce e Sticks

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines. JPGN 2012;55: 340-61

**FERRING**  
FARMACEUTICI

Cod. VL/1040/2015/IT



## NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico.

Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume, pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990; 8:14-19.).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine (es. Chessa M, Intini A. Problemi cardiologici. In: Ferrara P. L'altra infanzia, Mediprint 1994;pp.14-27.).

- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe (es: Reggiani A. Le neoplasie del surrene. Mediprint srl 1996.).

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

## NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:  
Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:  
Anno 2018 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email:  
amministrazione@medizioni.it

