

# FARMACI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2018 • Volume 17 • N. 2 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

## 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>,  
Eugenio Giorgia Onori<sup>4</sup>, Filippo Vernia<sup>4</sup>, Stefano Necozione<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



# 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 Guerracino<sup>4</sup>, Eugenia Giorgia Onori<sup>4</sup>, Filippo Vernia<sup>4</sup>, Stefano Necozione<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 irritable 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

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, prokinetici 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 respirata 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 diarreico 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-Id).

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.

## 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. Pyleris E, Giannarellos-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 Engl 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 H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1-49.

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISSETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 MEDIPRINT S.r.l. a socio unico - Cod. 16/18

Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma

Tel. 06.8845351-2 - Fax 06.8845354

mediprint@mediprint.it • [www.mediprint.it](http://www.mediprint.it)

Vol. 17 - n. 2/2018 - maggio-agosto

Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002

Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% c/Roma/Aut. 72/2010

Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(compresa fotocopia), senza il permesso scritto dell'editore.

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

Estratto finito di stampare nel mese di aprile 2018



# PROLACTIS® *start* *LT* capsule bustine

SOLUZIONI NUTRACEUTICHE  
INNOVATIVE  
PER LA DISBIOSI INTESTINALE<sup>(1,2,3)</sup>



TECNOLOGIA FARMACEUTICA  
DI ULTIMA GENERAZIONE

## PROBIOTICI

- Microincapsulati
- Elevata biodisponibilità
- Compatibili e sinergici

## ● Totale assenza di allergeni

(WO/2007/054989) normativa Dir. 2007/68/CE, D.L. n. 14/2006.  
D.L. n. 178/2007 e successive modifiche.

- Confezionamento in alluminio doppio strato