



## **STUDIO PRELIMINARE CONDOTTO NELL'AMBITO DI SORVEGLIANZA POSTMARKETING PER VALUTARE EFFICACIA E SICUREZZA DI PENTABIOCEL, UN PROBIOTICO MULTICEPPO, NELL'USO CLINICO DEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE**

### **Obiettivo generale dello studio**

- Disporre di una preliminare valutazione di efficacia e valutare la sicurezza della somministrazione orale di Pentabioceel, un complesso probiotico multiceppo (Lactobacillus paracasei 101/37 LMG P-17504, Lactobacillus plantarum 14D CECT 4528, Bifidobacterium breve Bbr8 LMG P-17501, Bifidobacterium breve BL10 LMG P-17500, Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bi1 LMG P-17502), nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile

### **Obiettivo primario**

Valutare l'efficacia di Pentabioceel, assunto per 6 settimane, nel ridurre:

- la gravità del complesso di sintomi della sindrome dell'intestino irritabile
- il dolore addominale
- Il gonfiore addominale

### **Obiettivo secondario**

Valutare l'effetto di Pentabioceel, assunto per 6 settimane, su:

- Il disturbo avvertito nell'andare di corpo
- l'interferenza dei sintomi di IBS con l'attività quotidiana
- la frequenza dell'alvo
- le alterazioni dell'alvo
- altri sintomi gastrointestinali
- effetti indesiderati

**CEce Srl**

Viale Piave 40/b - 20129 Milano IT - Cod. Fisc. e P.IVA /VAT n. IT 09995000966

e-mail direzioneoperativa.cecesalute@gmail.com - Phone +39 3296157378

C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. MI 2127126 - Capitale Sociale € 10.000,00 i.v.



## PROTOCOLLO

### Piano di studio e disegno adottato

- *Open-label*, prospettico, a braccio singolo di trattamento, multicentrico

### Popolazione di studio

- Pazienti con sintomi della sindrome dell'Intestino Irritabile reclutati da specialisti in gastroenterologia o medicina interna
- di entrambi i sessi, e di età superiore ai 18 anni,
- con diagnosi di Sindrome dell'Intestino Irritabile in base ai criteri di Roma IV

### Raccolta dei dati d'esperienza d'uso in maniera anonima

- Ad ogni investigatore è stato richiesto di riportare l'esperienza d'uso di un prodotto probiotico multiceppo in 20 pazienti con diagnosi di IBS annotando in maniera sistematica e standardizzata la presenza e la gravità dei sintomi principali di IBS e altri disturbi gastrointestinali prima e dopo sei settimane di trattamento.

### Terapia

- Pentabiocel, blister da assumere una volta al giorno per sei settimane consecutive

### Terapie concomitanti

Permesse purchè assunte cronicamente e non variate durante il periodo d'osservazione

### Definizione dei sottotipi di pazienti con IBS

Basata sulla Scala delle forme delle feci di Bristol come indicato dai criteri di Roma IV

- IBS-C Bristol 1-2 Sottotipo Stipsi
- IBS-D Bristol 6-7 Sottotipo Diarrea
- IBS-M Bristol 1-2 e 6-7 Sottotipo Misto
- IBS-U Bristol 3-4-5 Sottotipo non specificato

### Misurazione delle variabili ed Analisi dei dati

- Dolore, gonfiore addominale, insoddisfazione nell'evacuazione e loro interferenza sull'attività quotidiana nei 10 giorni immediatamente precedenti, vengono misurati soggettivamente attraverso scala visiva analogica (VAS) da 0 a 100 mm) + Numerical Rating Scale (NRS), ed in cui è indicato il numero dei giorni in cui il dolore è stato presente.
- Altri Sintomi gastrointestinali vengono valutati con VRS (Verbal Rating Scale) con 7 intervalli di gravità.
- L'efficacia del prodotto è stata valutata dal confronto degli score di severità (IBS-SSS e score numerici per singoli sintomi; Fisher et al), ottenuti prima e dopo il trattamento utilizzando il test di Wilkinon per dati appaiati per testare la significatività statistica delle differenze.

CEce Srl

Viale Piave 40/b - 20129 Milano IT - Cod. Fisc. e P.IVA /VAT n. IT 09995000966

e-mail direzioneoperativa.cecesalute@gmail.com - Phone +39 3296157378

C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. MI 2127126 - Capitale Sociale € 10.000,00 i.v.



## RISULTATI

Sono state compilate 168 schede; di queste 161 (95,8%) sono state analizzabili:

### Sesso *N (%)*

- Female 109 (67.7)
- Male 52 (32.3)

### Età *M ±SD*

- Anni 45.0 (16.2)

### IBS Sottotipi *N (%)*

- IBS-C 43 (26.7)
- IBS-D 44 (27.3)
- IBS-M 12 (7.5)
- IBS-U 62 (38.5)

Obiettivo Primario (Vedi tabella 1)

La gravità del complesso di sintomi della sindrome dell'intestino irritabile espressa come IBS-SS score era 274 (211-322) in condizioni basali prima del trattamento e 149 (112-230), con una riduzione pari a -81 (-151-39) (Mediana e limite interquartili;  $p < 0,001$ ) dopo sei settimane di terapia.

La severità del dolore addominale valutato come VAS era 50 (25-56) in condizioni basali prima del trattamento e 25 (23-50), con una riduzione pari a -15 (-25-0) (Mediana e limite interquartili;  $p < 0,001$ ) dopo sei settimane di terapia.

Il numero di giorni con dolore negli ultimi dieci giorni era 5 (4-7) in condizioni basali prima del trattamento e 3 (2-4), con una riduzione pari a -2 (-3-1) (Mediana e limite interquartili;  $p < 0,001$ ) dopo sei settimane di terapia.

La severità del gonfiore addominale valutato come VAS era 50 (39-75) in condizioni basali prima del trattamento e 26 (24-50), con una riduzione pari a -24 (-25-1) (Mediana e limite interquartili;  $p < 0,001$ ) dopo sei settimane di terapia.

La riduzione dell'IBS-SSS, del dolore addominale e del gonfiore addominale non differiva per età, ed era ugualmente statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) in entrambi i sessi e nei sottotipi di IBS-D, IBS-C, IBS-U. Ugualmente significativa ma con  $p < 0,025$  anche la riduzione nel sottotipo IBS-M che, peraltro, comprendeva solo 12 soggetti.

CEce Srl

Viale Piave 40/b - 20129 Milano IT - Cod. Fisc. e P.IVA / VAT n. IT 09995000966  
e-mail direzioneoperativa.cecesalute@gmail.com - Phone +39 3296157378

C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. MI 2127126 - Capitale Sociale € 10.000,00 i.v.



#### Obiettivi secondari (Vedi Tabella 1)

Il disturbo avvertito nell'andare di corpo, l'interferenza dei sintomi di IBS con l'attività quotidiana, la frequenza dell'alvo, le alterazioni dell'alvo si riducevano in maniera significativa e non differentemente nei sottotipi di IBS ( $p < 0,001$ ) dopo sei settimane di trattamento con Pentabioceel. Altri sintomi gastrointestinali riferibili all'apparato digerente prossimale, quali il dolore epigastrico, la piroisi, la nausea (tutti  $p < 0,001$ ) e il rigurgito gastro-esofageo ( $p < 0,025$ ) miglioravano sensibilmente dopo 6 settimane di terapia con Pentabioceel.

Effetti indesiderati. Dei 158 pazienti analizzati 5 (3,1%) hanno riportato disturbi durante il trattamento e specificatamente: lieve senso di acidità, bocca amara, occasionale mal di testa, un episodio di vertigine in un paziente in terapia con inibitori di pompa protonica (PPI) e urgenza defecatoria in un paziente in politerapia con Diosmina+ Esperidina, PPI, Pregabalin, Fenofibrato.

#### CONCLUSIONI

Pazienti affetti da IBS trattati per sei settimane con un probiotico multispecie composto da due ceppi di Lattobacilli e tre ceppi di Bifidobatteri, Pentabioceel, hanno riportato, rispetto ai disturbi basali pretrattamento, un miglioramento significativo della severità del complesso dei sintomi, del dolore addominale, del gonfiore addominale, della sensazione d'insufficiente svuotamento intestinale, dell'urgenza defecatoria, della consistenza delle feci. Questi miglioramenti erano riportati non differentemente in ambo i sessi, in tutti i sottotipi di IBS e indipendentemente dall'età. Anche altri disturbi, frequentemente associati alla sindrome di IBS, quali la dispepsia, la piroisi, il rigurgito e la nausea sono stati riportati essere significativamente migliorati dopo il trattamento di sei settimane con Pentabioceel. Non sono stati segnalati significativi effetti indesiderati durante il periodo di trattamento. Gli effetti indesiderati sono stati riportati da 5 pazienti e non sono apparentemente riferibili al Pentabioceel. I risultati di questo studio osservazionale condotto nell'ambito di una campagna di sorveglianza post-marketing di Pentabioceel, già in commercio, sono promettenti, ma non sufficienti, per stabilire la reale efficacia terapeutica del prodotto in quanto lo studio era in aperto e privo di un braccio placebo di controllo. Per l'elevata casistica lo studio sembra offrire dati più consistenti nel sostenere la sicurezza di Pentabioceel per lo scarso numero e la modesta rilevanza clinica degli effetti indesiderati riportati durante il trattamento.

CEce Srl

Viale Piave 40/b - 20129 Milano IT - Cod. Fisc. e P.IVA /VAT n. IT 09995000966

e-mail direzioneoperativa.cecesalute@gmail.com - Phone +39 3296157378

C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. MI 2127126 - Capitale Sociale € 10.000,00 i.v.



Tabella 1

	Baseline (T0)			Last visit (T1)			Change <sup>1</sup>		P-value <sup>2</sup>
	N	Median (IQR)	Mean (SD)	N	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	
Dolore (VAS)	165	50 (25-56)	46.3 (21.7)	163	25 (23-50)	30.0 (17.3)	-5 (-25 - 0)	-16.3 (13.2)	< 0.001
Dolore (giorni)	157	5 (4-7)	5.4 (2.5)	153	3 (2-4)	3.3 (2.3)	-2 (-3 - -1)	-2.1 (2.3)	< 0.001
Gonfiore/Tensione (VAS)	165	50 (39-75)	54.2 (22.0)	163	26 (24-50)	31.6 (17.8)	-24 (-35 - -1)	-22.1 (21.5)	< 0.001
Corpo (VAS)	165	53 (33-67)	53.8 (22.9)	160	33 (24-50)	35.4 (20.6)	-16 (-33 - 0)	-18.1 (23.5)	< 0.001
Urgenza (0-7)	165	2 (0-4)	2.2 (2.0)	152	1 (0-2)	1.1 (1.4)	-1 (-2 - 0)	-1.1 (1.5)	< 0.001
Interferenza (VAS)	165	67 (48-87)	58.8 (20.2)	163	34 (23-55)	39.0 (21.2)	-15 (-33 - 0)	-15.6 (23.2)	< 0.001
Sens. no svuotamento (0-7)	164	3 (2-4)	2.9 (1.7)	163	1 (0-3)	1.6 (1.4)	-1 (-2 - 0)	-1.4 (1.7)	< 0.001
Dolore sopra ombelico (0-7)	163	2 (1-3)	1.9 (1.5)	161	1 (0-2)	1.2 (1.3)	-1 (-1 - 0)	-0.7 (1.5)	< 0.001
Bustore (0-7)	164	0 (0-2)	1.0 (1.3)	161	0 (0-1)	0.7 (1.1)	0 (-1 - 0)	-0.3 (1.2)	0.003
Rigurgio (3-7)	164	0 (0-1)	0.7 (1.1)	164	0 (0-1)	0.5 (1.0)	0 (-1 - 0)	-0.2 (1.0)	0.071
Nausea (0-7)	164	0 (0-1)	0.8 (1.1)	165	0 (0-1)	0.4 (0.8)	0 (-1 - 0)	-0.3 (1.1)	< 0.001
Somma dolore									
Totale	157	274 (211-322)	267.1 (64.5)	146	149 (112-230)	166.8 (62.7)	-61 (-151 - -35)	-97.0 (68.0)	< 0.001
Età								Rho=0.052	0.539 <sup>3</sup>
Sesso									0.254 <sup>4</sup>
Maschi	48	276 (203-320)	264.8 (80.3)	40	143 (97-197)	153.8 (77.6)	-94 (-151 - -57)	-107.6 (90.5)	< 0.001
Femmine	102	274 (213-322)	269.4 (85.4)	93	156 (124-237)	175.3 (85.2)	-71 (-154 - -29)	-91.6 (84.6)	< 0.001
Bristol									0.210 <sup>5</sup>
1 Bristol 1-2	40	296 (196-330)	266.1 (84.5)	39	162 (127-235)	170.4 (76.6)	-66 (-174 - -9)	-87.1 (96.9)	< 0.001
1 Bristol 3-5	69	253 (189-301)	249.7 (84.5)	62	140 (93-222)	150.6 (84.0)	-71 (-128 - -36)	-92.8 (82.0)	< 0.001
1 Bristol 6-7	36	300 (240-348)	301.8 (85.7)	34	146 (124-234)	179.5 (82.9)	-100 (-153 - -63)	-124.1 (88.5)	< 0.001
Alterante	12	277 (252-290)	267.2 (51.3)	10	180 (143-244)	192.4 (83.9)	-83 (-115 - 0)	-70.4 (68.5)	0.025
Alvo									0.011 <sup>6</sup>
< 1	27	302 (275-330)	294.1 (64.4)	26	158 (119-230)	172.1 (81.4)	-110 (-161 - -69)	-115.5 (92.5)	< 0.001
1-3	72	251 (184-299)	242.5 (83.2)	65	147 (108-231)	159.7 (75.1)	-51 (-121 - -28)	-76.3 (82.5)	< 0.001
> 3	55	277 (221-352)	285.3 (85.5)	52	148 (118-217)	163.8 (87.1)	-98 (-151 - -63)	-115.6 (86.4)	< 0.001

IQR, interquartile range; SD, standard deviation

<sup>1</sup> Absolute change from baseline to last visit in matched pairs<sup>2</sup> Wilcoxon signed-rank test (all differences were also statistically significant according to paired t-test).<sup>3</sup> Absolute change in sommadolore did not significantly correlate with age (Spearman's Rho correlation coefficient).<sup>4</sup> Wilcoxon rank-sum test: comparing the absolute change in males vs females (all differences were also statistically significant according to t-test).<sup>5</sup> Kruskal-Wallis test comparing the absolute change among sub-groups (all differences were also statistically significant according to ANOVA).**Legenda****Dolore (VAS)** = Severità del dolore addominale**Dolore (giorni)** = Quanti giorni negli ultimi 10 giorni ha avuto dolore addominale**Somma dolore** = IBS-SSS**Corpo** = Disturbo nell'andare di corpo**Urgenza** = Urgenza nel dovere andare di corpo**Interferenza** = Quanto i disturbi interferiscono con l'attività quotidiana**Sens. no svuotamento** = Senso di insufficiente svuotamento intestinale dopo essere andati di corpo

CECe Srl

Viale Piave 40/b - 20129 Milano IT - Cod. Fisc. e P.IVA /VAT n. IT 09995000966

e-mail direzioneoperativa.cecesalute@gmail.com - Phone +39 3296157378

C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. MI 2127126 - Capitale Sociale € 10.000,00 i.v.