

Il Lattobacillo rhamnosus GG (LGG) riduce la gravità e la frequenza dei dolori addominali nei bambini con Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS)

Articolo originale:

A randomized Controlled Trial of Lactobacillus GG in Children with functional Abdominal Pain

R. Francavilla et altri. Pediatrics Nov 15 2010-12-18 (1)

Domanda: *nei bambini con dolori addominali funzionali, la somministrazione di Probiotico (lattobacillo GG), rispetto all'assunzione di un placebo, riduce l'intensità e la frequenza della sintomatologia dolorosa?*

METODI

Disegno dello studio:

Studio Clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo, a gruppi paralleli.

Occultamento della lista di randomizzazione

Non vengono descritte le modalità di nascondimento della lista di randomizzazione.

Cecità

Doppio cieco (medici e pazienti). La lista di randomizzazione a blocchi permutati viene creata usando un apposito software. Non viene specificato se lo statistico era coinvolto nello studio clinico.

Follow-up:

Lo studio si articola in una prima fase di **Run-in** (settimana 1-4), in una seconda fase che riguarda lo studio vero e proprio (settimana 5-12) ed in una fase di follow-up settimana dalla 13 alla 20.

Setting: Pediatri di Base della Provincia di Bari - Clinica Pediatrica di Bari.

Popolazione arruolata:

Lo studio si svolge dal 2004 al 2008. I pazienti vengono reclutati da 9 Pediatri di base operanti nel territorio della Provincia di Bari, scelti in maniera randomizzata (non descritta nel testo).

Sono considerati eleggibili bambini di età compresa tra 5 e 14 anni con diagnosi di Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) o Dolori Addominali Funzionali (FAP), secondo i criteri diagnostici di Roma II.

Tale diagnosi veniva effettuata dopo un'anamnesi (*clinical interview*) effettuata da uno dei clinici coinvolti nello studio. Vengono ritenuti eleggibili 351 pazienti ma arruolati solo 141 pazienti con un'età media di anni 6.5 anni che vengono così randomizzati:

- 71 pazienti assegnati a ricevere il Lattobacillo GG
- 70 pazienti assegnati a ricevere un placebo

Criteri di esclusione:

malattie croniche, assunzione di antibiotici/probiotici nei 2 mesi precedenti, una storia di suggestiva di dispesia funzionale, cefalea addominale, scarso accrescimento staturo-ponderale, gastroparesi, ostruzioni intestinali, segni di allarme per altra malattia organica, pregressi interventi addominali, esami ematici fuori norma per quanto riguarda emocromo, test funzionalità renale, epatica ves, transglutaminasi, feci sangue occulto, calprotectina fecale, esame urine, C breath test oppure ecografia addominale patologica.

Intervento

Dopo la randomizzazione veniva somministrato LGG (3×10^9 CFU) o placebo orale per 2 volte al giorno durante il periodo di trattamento (settimana 5-12). Gli autori assicurano che le confezioni contenenti il trattamento attivo o il placebo avevano stessa forma, dimensioni e che il gusto del placebo fosse lo stesso

del trattamento attivo. Il trattamento attivo e le confezioni di placebo venivano fornite dalla Dicofarm casa produttrice del probiotico.

A partire dalla 1^a settimana, e fino alla 20^a, i pazienti dovevano registrare su un'apposita scheda la frequenza, l'intensità della loro sintomatologia dolorosa e il giorni di assenza da scuola.

Per valutare la gravità del dolore veniva usata una scheda che associava una Scala Analogica Visuale (**VAS**) e la **Faces Pain Scale**. La scala VAS è composta da una linea orizzontale con un estremo verde al punto 0 (*nessun dolore*) ed un estremo rosso di valore 10 (massima sintomatologia dolorosa). Quando al bambino era richiesto di valutare il dolore, il bambino tracciava una linea su questa scala orizzontale. Oltre a questo, doveva indicare uno dei valori della Faces Pain Scale che consiste in sei faccette con un range che va da un viso rilassato (*nessun dolore*) ad un viso che mostra sofferenza a causa di un dolore molto forte.

Ai genitori veniva richiesto di valutare, a loro volta, l'eventuale riduzione della sintomatologia dolorosa del loro bambino. Questo veniva fatto ponendo loro una semplice domanda alla fine dello studio nella quale si chiedeva se il trattamento avesse ridotto il dolore del loro bambino; possibili risposte: in maniera significativa, modesta, o di nessun efficacia.

La compliance al trattamento veniva valutata contattando le famiglie, ogni 4 settimane verificando il numero di capsule consumate. Veniva considerato non compliant colui che assumeva meno dell'80% del trattamento a lui assegnato.

Il protocollo dello studio prevedeva di effettuare un Test di permeabilità intestinale: il test **Lattulosio/Mannitolo** 1 giorno prima e dopo le 8 settimane di trattamento. I valori di cut-off sono stati estrapolati arruolando 55 soggetti senza storia di RAP tra i bambini dello staff del Dipartimento di Pediatria e tale gruppo è stato indicato come gruppo di controllo.

Durante il periodo dello studio ai pazienti era permesso di mantenere le loro abituali abitudini alimentari ed una normale attività fisica. Era inoltre permesso l'uso di farmaci che agivano sul dolore e sulla motilità gastro-intestinale ed i genitori dovevano registrarne l'assunzione.

Outcome primari

La misura di esito più importante è la variazione e nella sintomatologia dolorosa intestinale (sia come frequenza sia come intensità) tra l'inizio e la fine del periodo di trattamento.

Outcome secondari

1. Diminuzione di almeno il 50% nel numero degli episodi e nell'intensità del dolore (successo terapeutico)
2. Diminuzione della percezione del dolore del bambino secondo quanto riferito dai genitori
3. Modificazione della permeabilità intestinale valutata tramite il Test La/Ma

Risultati

Gli autori affermavano di voler effettuare una analisi **ITT** in base alla quale tutti i partecipanti sono esaminati nel braccio di trattamento loro assegnato. I dati sono presentati, per quanto riguarda l'outcome principale, sotto forma di Medie e come Deviazioni Standard.

Vengono arruolati 353 pazienti, solo 141 però rispecchiano i criteri di inclusione, e vengono così randomizzati:

- 71 al gruppo LGG
- 70 al gruppo placebo

tra questi pazienti 80 avevano una diagnosi di IBS e 56 di FAP.

I dati finali sono disponibili per 136/141 dei partecipanti (96%) con una perdita al follow-up di 5 pazienti: 3 nel braccio placebo e 2 nel gruppo controllo. A questi *drop-out* dobbiamo aggiungere l'11% di pazienti nel

gruppo trattato ed il 14% di quelli del gruppo placebo che risultarono non complianti con il trattamento loro assegnato.

	Gruppo LGG	Gruppo placebo	P
OUTCOME PRINCIPALE			
N. episodi dolore/alla settimana - basale	3.7	3.5	
n. episodi/dopo 12 settimane	1.1	2,2	<0,01
n. episodi /dopo 20 settimane	0.9	1.5	<0,02
Gravità del dolore (basale)	4.3	4.3	
Intensità del dolore dopo 12 settimane	2.3	3.4	<0,01
Intensità del dolore dopo 20 settimane	0.9	1.5	<0,001

Outcome secondari

1) Successo terapeutico

Alla 12 settimana il successo terapeutico viene raggiunto in 48 bambini del gruppo trattato (67,6%) vs 52% nel gruppo placebo. Alla fine del follow-up il successo terapeutico viene raggiunto in 53 bambini del LGG gruppo vs 43 del gruppo placebo (74% v 61%).

Mettendo questi dati, per il periodo di trattamento, in una semplice *Tabella 2x2* otteniamo

	Successo terapeutico	Insuccesso terapeutico
Gruppo LGG	48	23
Placebo	37	33

Secondo la definizione di *Successo terapeutico* data dagli Autori nel loro protocollo, questo sarebbe stato ottenuto allorché si fosse verificata una diminuzione dell'intensità e della durata del dolore di almeno il 50%. Come si può notare nel gruppo placebo tale riduzione è del 52% !

2) Percezione del dolore dei bambini da parte dei genitori

36 genitori (54%) sostengono di aver osservato una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa nei loro bambini pari e 49 (70%) dopo 20 settimane.

Nel gruppo placebo una riduzione del dolore viene rilevata da 23 genitori pari al 33% dopo le 12 settimane dello studio e da 38 genitori dopo 20 settimane, pari al 55%.

3) permeabilità intestinale

Il *cut-off* rilevato dallo studio del gruppo di controllo è stato di 0.028 (IC 95% 0.025-0.034); purtroppo i dati dalla popolazione randomizzata sono stati ottenuti solo in 54 casi su 141. Seppure su questi dati molto parziali gli Autori sostengono di non aver trovato alcuna correlazione tra il risultato del test e l'intensità dei sintomi intestinali.

Eventi avversi

Non sono stati rivelati i eventi avversi degni di nota durante lo svolgimento dello studio.

Commento

Una RS della Cochrane nel 2009 (2) concludeva che non vi sono studi di buona qualità sull'efficacia sia di interventi dietetici, sia di una dieta priva di lattosio, sia della eventuale supplementazione di probiotici nei bambini con RAP.

Il lavoro esaminato ha il merito di reclutare pazienti provenienti da un setting di Pediatri di Base, operanti sul territorio, che sono quelli che gestiscono in misura maggiore bambini con questa patologia, riservando ai Centri di III livello i casi più complessi.

Usando la *CONSORT checklist 2010* per valutare un RCT notiamo che non viene ben specificato chi genera la lista di randomizzazione né vengono ben descritte le modalità messe in atto per effettuare il nascondimento della suddetta lista. Non viene spiegato, in nessun punto del lavoro, se l'Azienda produttrice del farmaco e del placebo abbia avuto in qualche modo, e in un qualunque momento, accesso ai dati del trial clinico. Fattore molto importante per mantenere l'indipendenza dello studio.

Dalla Tabella 1 si evince che nel gruppo LGG il rapporto maschi/femmine è quasi 2:1 rispetto al placebo e sembra strano, anche se non statisticamente significativo, che la randomizzazione abbia portato ad uno sbilanciamento tale. La cosa importante da notare è che i bambini inclusi nello studio avevano un'intensità del dolore, in media, secondo la scala VAS di tipo lieve- medio, cioè 4.3 (su una scala che oscilla da 0 a 10); erano, insomma, bambini che non avevano, già in partenza una sintomatologia dolorosa così intensa.

E per tale motivo, se passiamo ad esaminare **l'Outcome principale**, ovvero la *frequenza e intensità* del dolore, notiamo che i pazienti arruolati nel braccio trattato dopo 12 settimane avevano una frequenza che passa da 3.5 episodi/settimana ad 1.1; mentre nel gruppo placebo si passa da 3.5 a 2.2 episodi. Sicuramente la differenza potrà risultare *"statisticamente significativa"* ma dal punto di vista clinico la differenza tra i 2 gruppi è solo di 1.1 episodio alla settimana. E per ottenere questo risultato si devono trattare 69 persone per 8 settimane! Stesso discorso se valutiamo anche il periodo di follow-up: solo 0,6 punti separano i due gruppi.

Analoghe considerazioni vanno fatte per *l'intensità* del dolore. Mentre all'inizio del trattamento lo score valutato mediante la scala VAS era di 4.3 in entrambi i gruppi, dopo le 8 settimane di trattamento lo score arriva a 2.3 nel gruppo LGG e a 3.4 nel gruppo placebo. Si tratta come si può notare, nei pazienti del gruppo placebo, di un'intensità del dolore molto lieve. La differenza è di solo 1.1 punti nella scala VAS.

Per quanto riguarda i risultati sugli outcome secondari:

Secondo la definizione degli stessi Autori, viene definito successo terapeutico **una diminuzione della gravità e del numero degli episodi di dolore** di almeno il 50%. Ma tale risultato viene raggiunto anche nel gruppo placebo (seppur in misura ridotta).

Molto importante invece è la percezione da parte dei genitori dell'efficacia del trattamento proposto. Alla fine del periodo di trattamento soltanto 36 genitori sui 71 arruolati (*bisogna sempre nell'espone i risultati tenere conto dell'analisi ITT*) dopo le 12 settimane di trattamento evidenziano tale miglioramento. Nel gruppo placebo questo avviene in 23 genitori su 70. Sicuramente la differenza è significativa dal punto di vista statistico, ma la probabilità che il genitore veda migliorare il dolore del proprio bambino con FAP dopo 8 settimane di trattamento è pari ad 1:2 ovvero la stessa probabilità di ottenere testa o croce dopo il lancio di una moneta. Nel protocollo dello studio le possibili risposte dei genitori riguardo all'efficacia del farmaco nel ridurre la sintomatologia dolorosa dei loro bambini erano: "significativa", "modesta", "nessuna efficacia". Trattandosi di risposte soggettive, che non tengono conto del vissuto di ognuno, e non utilizzando uno score, cioè una scala validata, si possono avere delle difficoltà nella riproduzione dei risultati.

Riguardo all'altro outcome secondario, test diagnostico per la valutazione della permeabilità intestinale, il rapporto Lattosio/Mannitolo (La/Ma) è, in definitiva, un end-point surrogato; intanto non viene applicato alla stessa "popolazione" in studio che proveniva dal setting dei Pediatri di Base, ma soprattutto, tale test viene effettuato solo a 54 bambini su 171. Per definizione i risultati di un test, per essere significativo, devono essere applicati a tutta la popolazione oggetto dello studio. Debolezza per altro sottolineata dagli stessi autori. Inoltre gli autori non hanno trovato alcuna correlazione tra i risultati del test La/Ma e la severità dei sintomi.

Inoltre l'aver arruolato da parte degli Autori due "popolazioni" simili ma non proprio uguali ovvero pazienti con IBS e con FAP può aver portato ad una bias nell'efficacia del trattamento. Infatti analizzando più in dettaglio i risultati sull'outcome principale suddivisi tra i pazienti arruolati per IBS e quelli arruolati con FAP i risultati migliori, pur con le debolezze che ho sottolineato, si osservano nei bambini con Sindrome dell'Intestino Irritabile.

L'altro aspetto che mi preme sottolineare è che nel delineare il protocollo dello studio si afferma che ai pazienti era consentito l'uso di farmaci che potevano agire sulla motilità gastrointestinale o sul dolore, ma nei risultati finali non viene fatta alcuna menzione di questo aspetto, sia per quanto riguarda i pazienti del gruppo trattato che del gruppo placebo. E non mi sembra una dimenticanza da poco visto che l'end-point primario era proprio la frequenza e l'intensità del dolore addominale.

Bibliografia

- 1) A Randomized Controlled Trial of *Lactobacillus GG* in Children with Functional abdominal Pain -R. Francavilla, V. Miniello, AM Magistà et altri – Pediatrics volume 126 Number 6, December 2010
- 2) Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood- Huertas-Ceballos AA et altri – Cochrane Database Syst Rev 2009

Giovanni Simeone - Pediatra di Base - Mesagne (BR) (giovanni.simeone@gmail.com)