

IBS update 2018

Fabio Pace

UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
ASST Bergamo Est, Seriate (BG)



IBS Update 2018: i temi



Diagnosi:

- Nuovi criteri di Roma (IV)
- Biomarkers

Fisiopatologia:

- Il microbiota
- Ruolo del cibo

Terapia:

- Dieta Low Fodmap
- Probiotici
- Eluxadolina

Cos' è l'IBS ?

- E' una sindrome funzionale caratterizzata da dolore o fastidio addominale e modificazioni dell'alvo, in assenza di alterazioni degli esami di laboratorio o di imaging.
- Si diagnostica adottando criteri standardizzati (es: criteri di ROMA), dopo avere scartato la possibilità di un ristretto numero di patologie organiche (es. Celiachia, MICI, malattia diverticolare, ecc.).

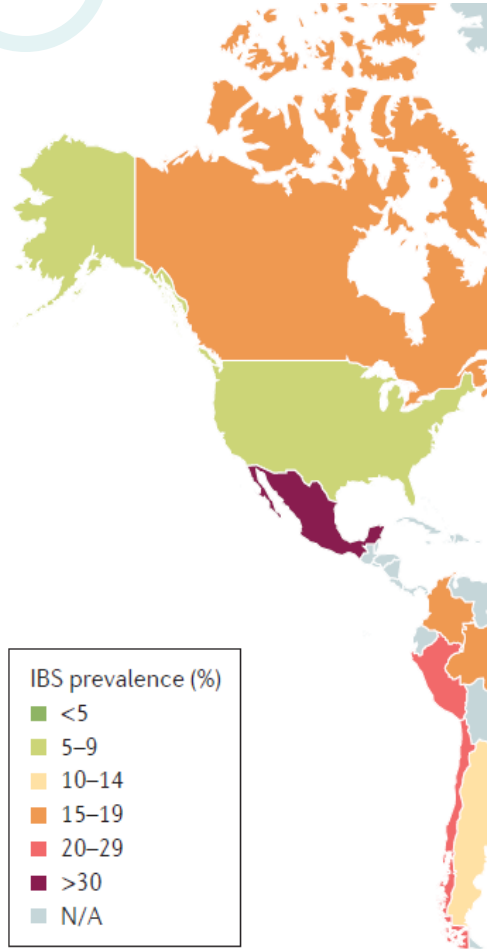
Epidemiologia dell'IBS

- Ne soffre circa il 10% della popolazione generale (prevalenza globale: 11.2%)
- Rapporto femmine/maschi: 3/1
- Età d'esordio: 20-30 anni

Prevalence

Model of IBS

1



Lovell et al. *Clin Gastro Hep* 2012;10:712-721;

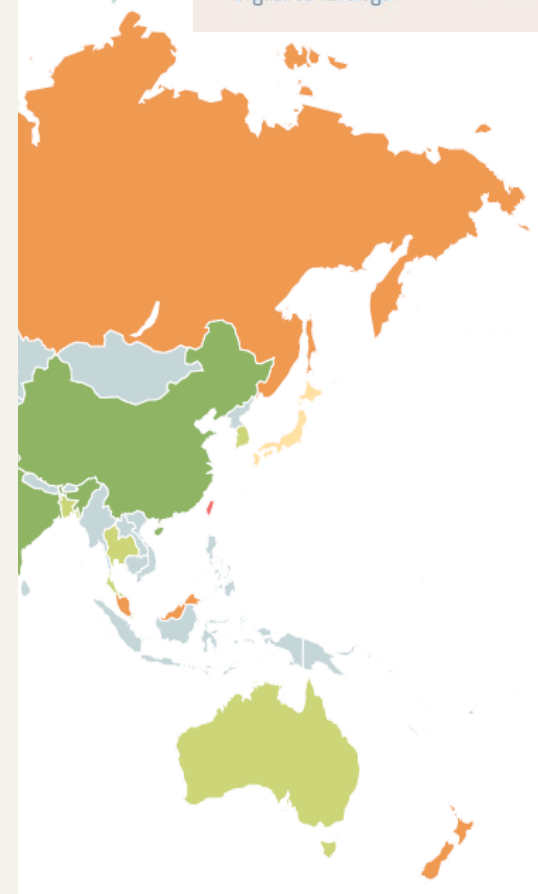


top ten in gastroenterologia

9ª EDIZIONE

2-3 MARZO 2018

BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco Piazza della Repubblica, 5



Morgan B, *Nature* 2016;533:S116-7

IBS: diagnosi clinica

Criteria di Roma III (2006)

- **Dolore/fastidio addominale** da almeno 3 mesi, associato con ≥ 2 dei seguenti sintomi:
 - Alterata frequenza dell'alvo
 - Alterata consistenza delle feci
 - Miglioramento dei disturbi con l'evacuazione

IBS: definizione clinica

2

Criteria di Roma IV (2016)

topten
in gastroenterologia

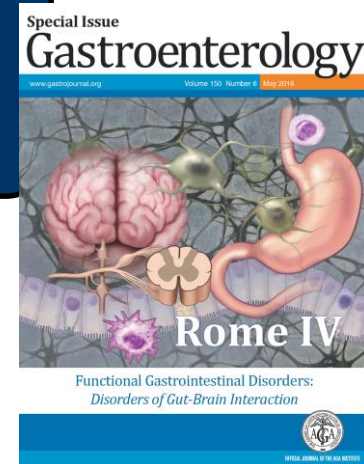
9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

Dolore addominale ricorrente, in media, per almeno 1 giorno /settimana, con almeno due delle seguenti caratteristiche:

Correlato alla evacuazione

Correlato a modificazioni nella frequenza delle evacuazioni

Correlato a modificazioni nella forma (aspetto) delle feci



IBS: diagnosi differenziale

Gastrointestinal

Colorectal neoplasm
Diverticular disease
Inflammatory bowel disease
Malabsorption syndromes

Gynecologic

Pelvic floor dysfunction
Endometriosis

Surgical

Abdominal/
pelvic
Anorectal surgery

Medications

Opiates
Antidepressants
Anticholinergics
Laxatives

Metabolic/Endocrine

Thyroid dysfunction
Hypercalcemia
Hypomagnesemia
Diabetes

Psychological

Depression
Anxiety
Somatization disorder

Systemic

Amyloidosis
Scleroderma
Polymyositis

Neurologic

Parkinson's
Multiple sclerosis
Autonomic neuropathy

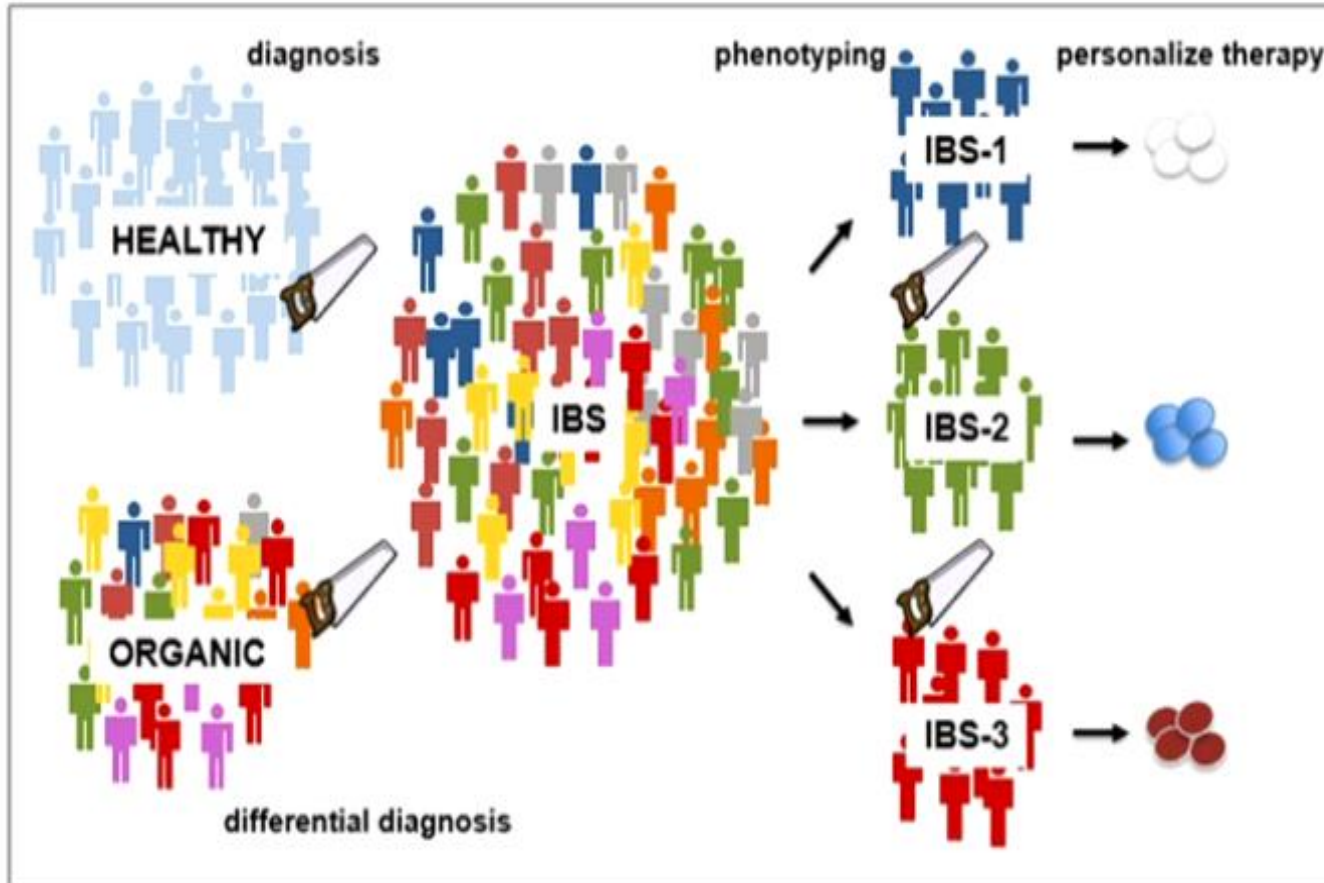
Ruolo potenziale dei biomarkers nell'IBS

3

I biomarkers sono indicatori quantitativi di processi fisiologici/patologici o di risposta alla terapia misurabili oggettivamente

top ten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 8



Box 1 | Implications of an IBS biomarker

- Improve diagnosis
- Predict prognosis
- Help discriminate patients with IBS from healthy individuals
- Help to discriminate IBS from other organic diseases
- Reduce disease-related costs
- Help identify relevant subgroups responding to specific therapies
- Help homogenize patients for inclusion in clinical trials
- Improve and boost drug development
- Monitor drug efficacy

Tipologia e ruolo dei biomarkers nell'IBS

“Not IBS” markers	IBS vs HC markers
Serum ^{7,9} and fecal ⁹ panels Serum panel, gene expression, and psychological measurement ⁸ Fecal calprotectin ¹¹	Fecal SCFA and granin ¹³ Breath test VOCs ¹⁵ Visceral hypersensitivity/rectal barostat ¹⁷ Colonic transit time, fecal BA, and intestinal permeability ²⁰
IBS-D markers	IBS-C markers
Anti-CdtB antibodies ²⁵ Anti-vinculin antibodies ²⁵ Fecal VOMs ²⁶	LBT and methane production ³³

CdtB, cytolethal distending toxin B; LBT, lactulose breath test; VOCs, volatile organic compounds; BA, bile acid; VOMs, volatile organic metabolites.

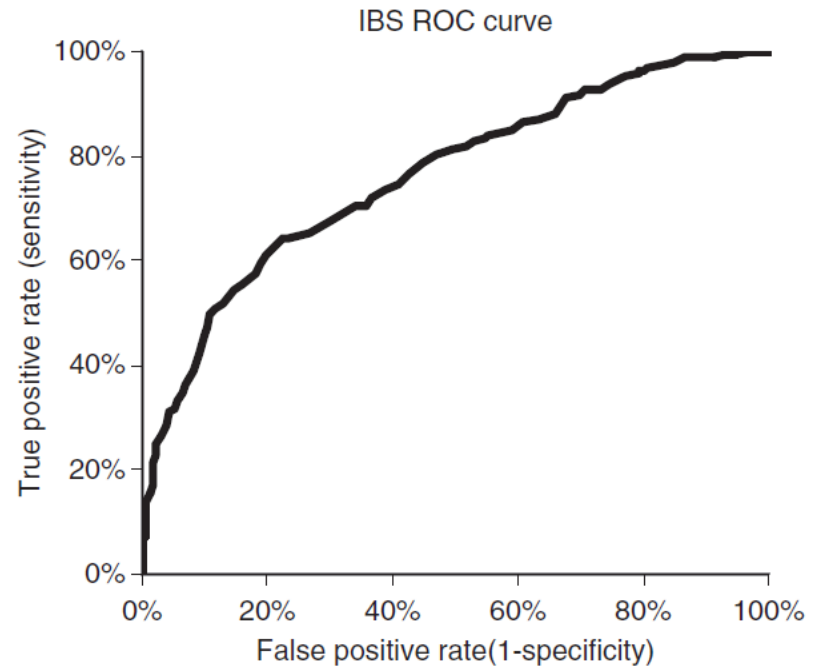
II “Prometheus” serum panel

Process	Number of pathways/ Biomarkers/Tests
Identify pathways/biomarkers in GI disease	Over 600 pathways Over 60 000 biomarkers
Identify biomarkers common across multiple pathways	~2000 biomarkers
Select potential blood-based biomarkers to differentiate IBS from non-IBS	~250 biomarkers
Identify biomarkers measurable with commercially available assays	~140 biomarkers
Test assay values in cohorts of IBS and non-IBS samples	–
Select IBS diagnostic biomarkers	16 biomarkers
Final IBS diagnostic biomarker set	10 biomarkers

10 serum biomarkers

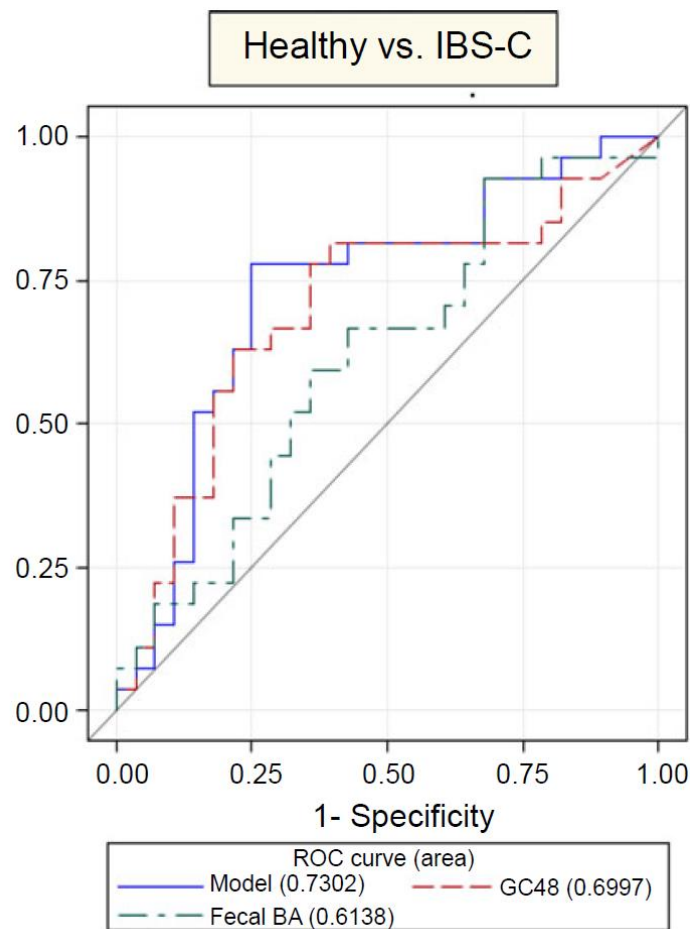
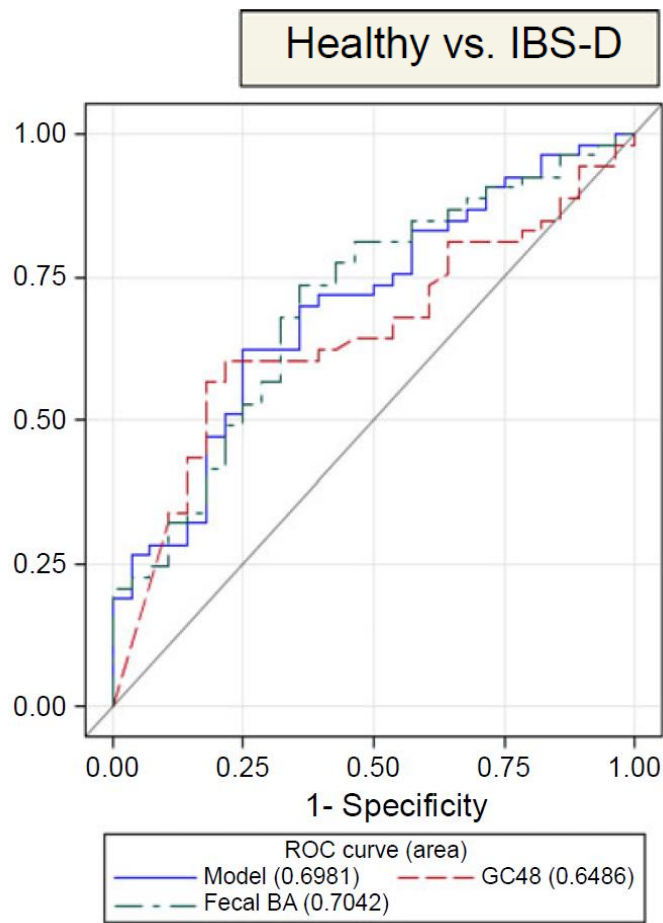
- | | |
|------------------|-----------|
| 1. IL-1 β | 6. TWEAK |
| 2. GRO-a | 7. ANCA |
| 3. ASCA IgA) | 8. TIMP-1 |
| 4. Ig Anti-CBir1 | 9. BDNF |
| 5. tTG | 10. NGAL |

GRO-a = Growth-related oncogene-a; TWEAK = (TNF)-like weak inducer of apoptosis; TIMP-1 = Tissue inhibitor of metalloproteinase; BDNF = Brain-derived neurotrophic factor; NGAL = Neutrophil gelatinase-associated lipocalin



- Sensitivity 50%
- Specificity 88%
- Overall accuracy 88%

Transito colico e acidi biliari fecali nella diagnosi di IBS



Performances dei vari biomarker per l'IBS

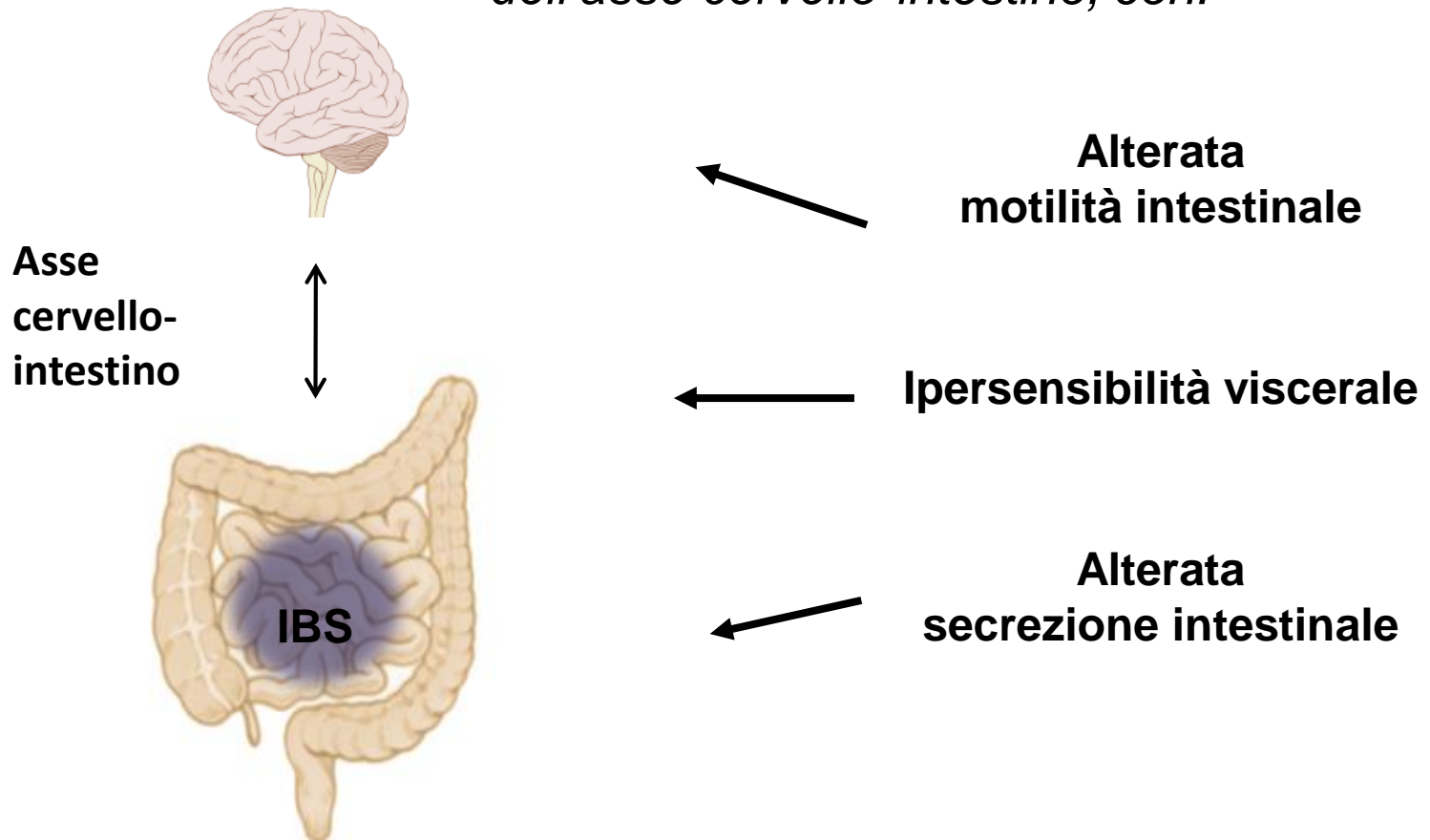
4

Biomarkers	Comparison population	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive LR	Negative LR	AUC
10 marker panel ⁷	Non-IBS	50.0	88.0	4.17	0.57	0.76
34 marker panel ⁸	HC	81.0	64.0	2.25	0.30	0.81
Combination of 34 marker panel and psychological measurement ⁸	HC	85.0	88.0	7.08	0.17	0.93
8 marker panel ⁹	HC	88.1	86.5	6.53	0.14	0.89
Fecal calprotectin ¹⁰	IBD	93.0	94.0	15.50	0.07	NR
Fecal SCFA ¹³	HC	92.0	72.0	3.29	0.11	0.89
Fecal SgII ¹⁴	HC	80.0	79.0	3.81	0.25	0.86
Fecal SgIII ¹⁴	HC	80.0	68.0	2.50	0.29	0.79
Fecal CgB ¹⁴	HC	78.0	69.0	2.52	0.32	0.78
Fecal VOC ¹⁵	HC	89.4	73.3	3.35	0.14	0.83
Rectal hypersensitivity ≥ 40 mmHg ¹⁷	HC and non-IBS	95.5	71.8	3.39	0.06	NR
Rectal hypersensitivity ≥ 26 mmHg ¹⁸	HC	63.0	90.0	6.30	0.41	0.77

Per oltre mezzo secolo, l'IBS non è stata considerata una patologia organica. La sua patogenesi multifattoriale ha ostacolato lo sviluppo di biomarker. In atto, la sensibilità/specificità diagnostica di qualsiasi biomarker sinora proposto è modesta.

Fisiopatologia dell'IBS

L'IBS è un disturbo funzionale digestivo determinato da una alterata regolazione dell'asse cervello-intestino, con:



Cronologia delle conoscenze sulla fisiopatologia dell'IBS

5

top
ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2017

Mechanisms

Motility

Myoelectrical Marker

Brain-Gut Interactions

Food and Diet

Microbiota

Inflammation

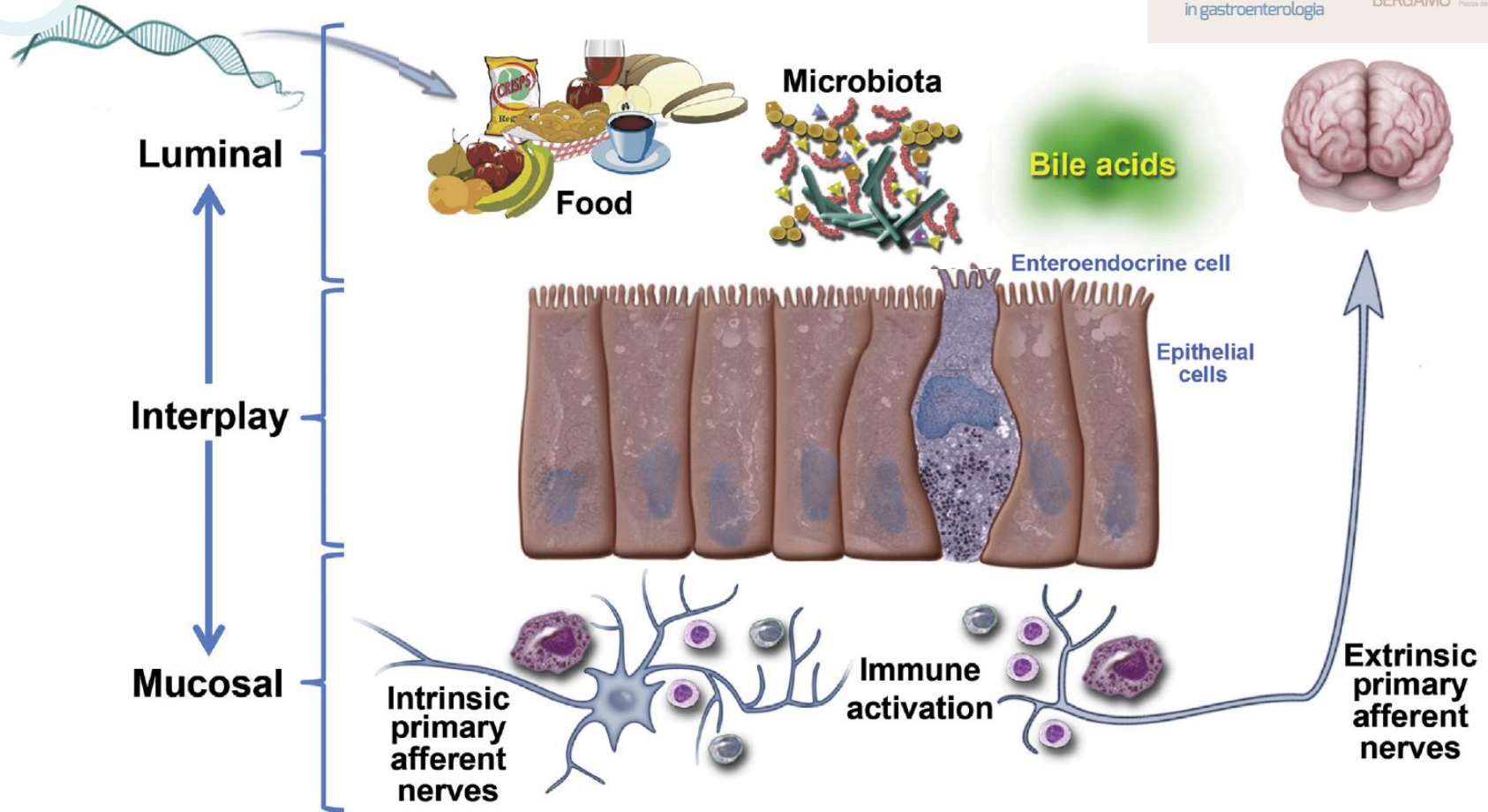
Visceral Hypersensitivity

Fattori luminali e mucosali nella genesi dei sintomi di IBS

6

top ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

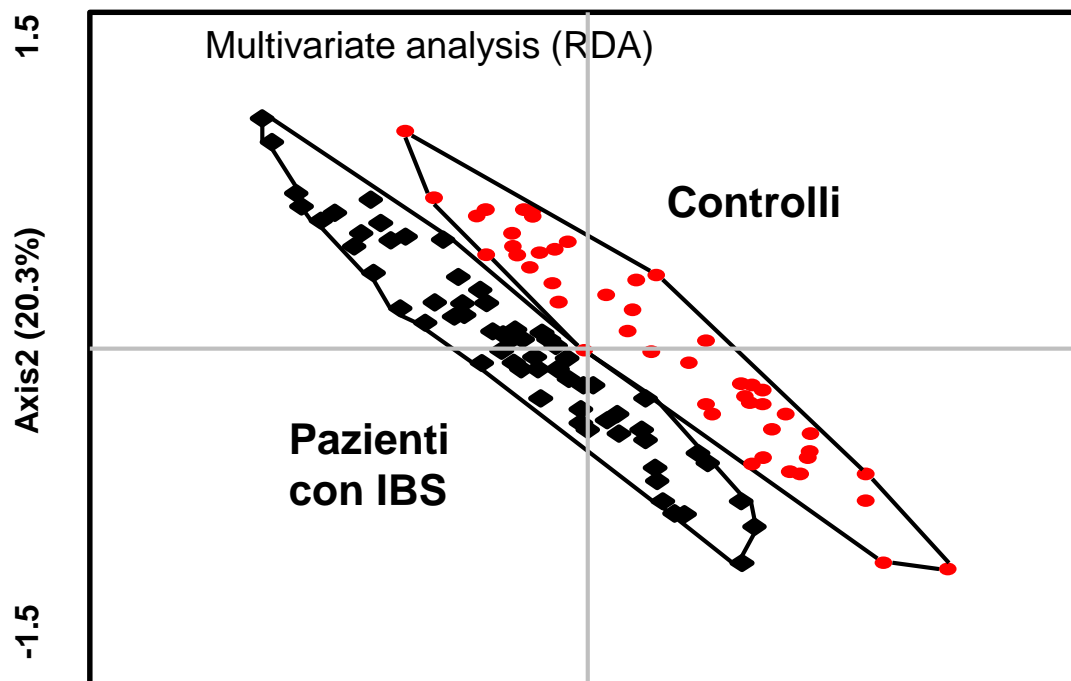


Il microbiota intestinale in soggetti con IBS vs normali

7

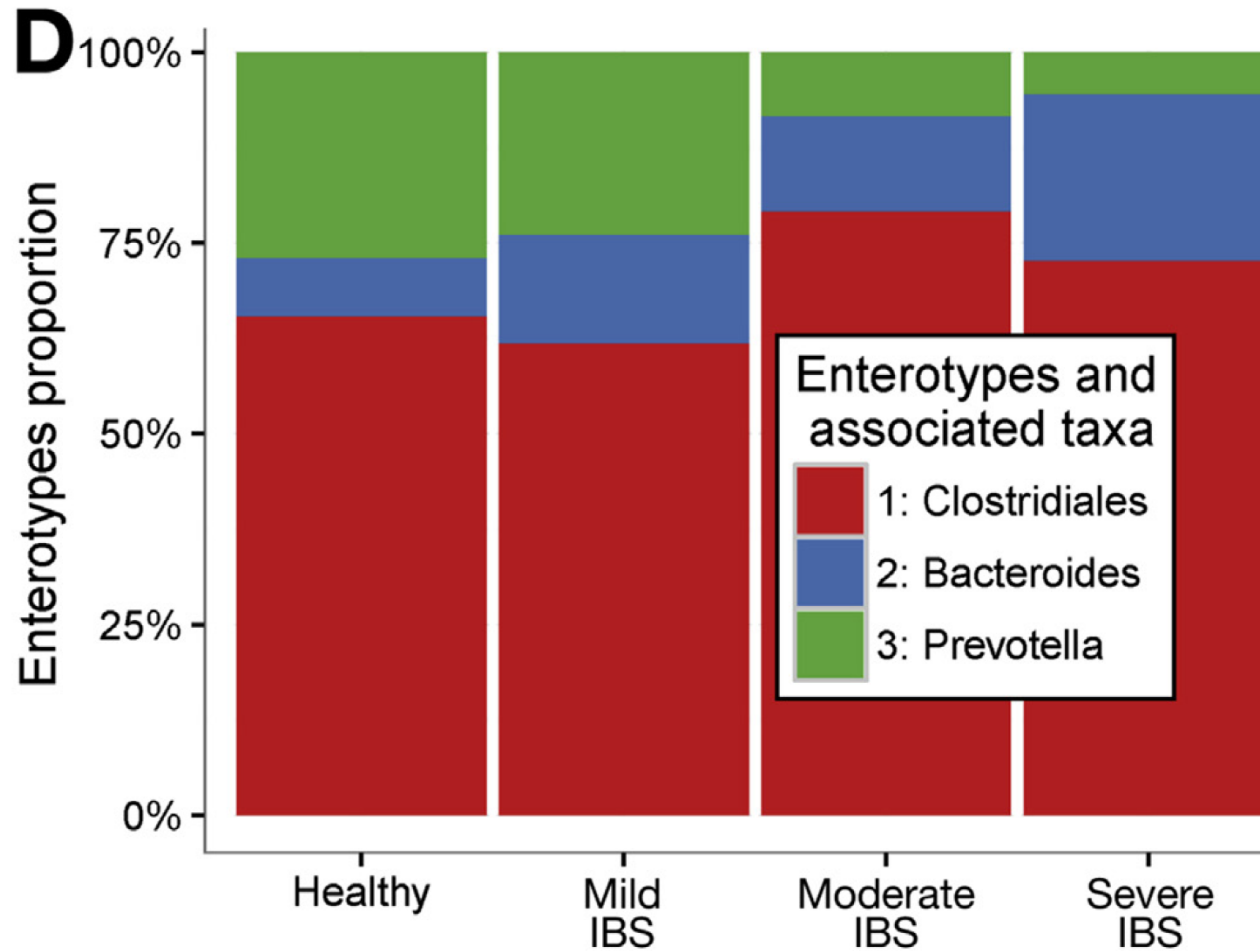
top
ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

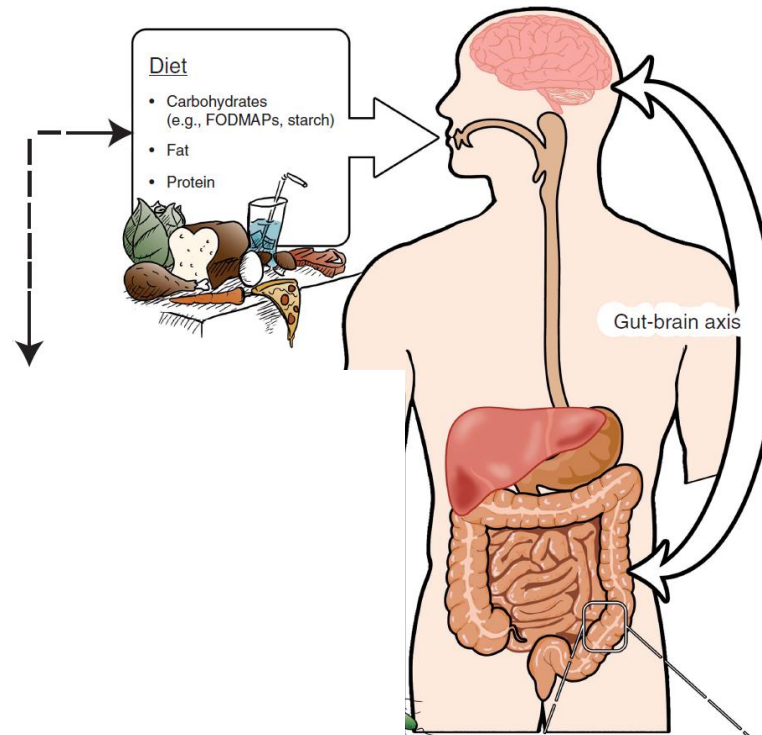


Il microbiota intestinale di pazienti con IBS è significativamente diverso da quello dei controlli, con un incremento di 2 volte del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* e una riduzione di 1,5 volte dei *Bifidobacteria*.

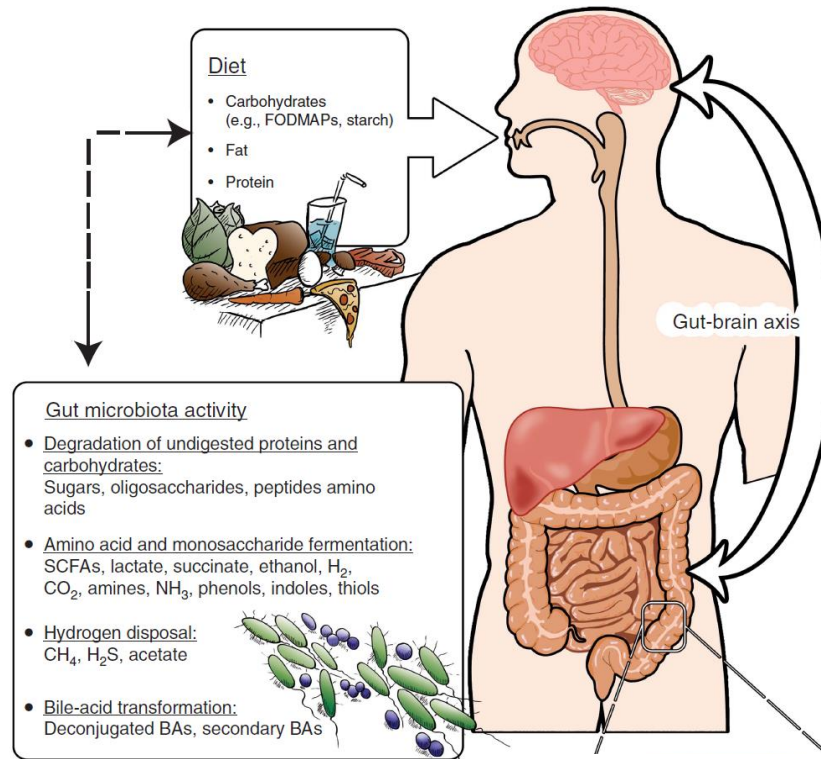
Enterotipi in base alla tipizzazione e alla severità dell'IBS



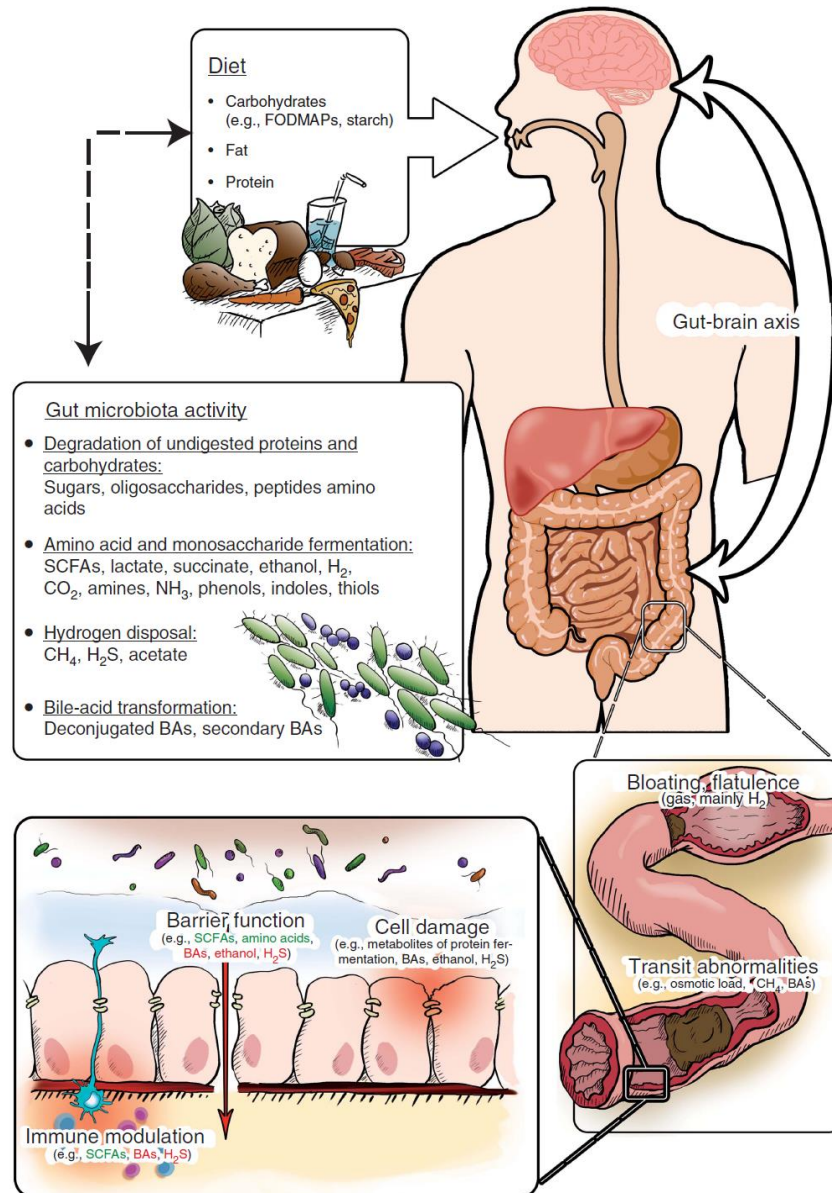
Ruolo degli alimenti e del microbiota nella fisiopatologia dell'IBS



Ruolo degli alimenti e del microbiota nella fisiopatologia dell'IBS



Ruolo degli alimenti e del microbiota nella fisiopatologia dell'IBS



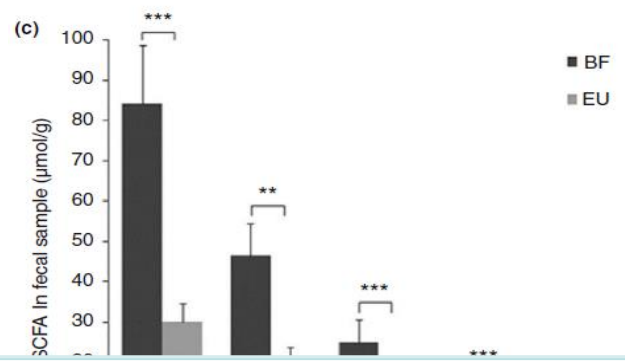
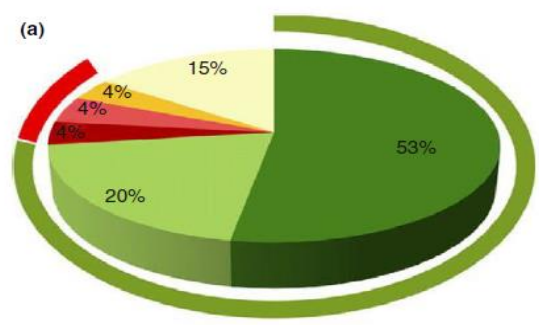
Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa



2010

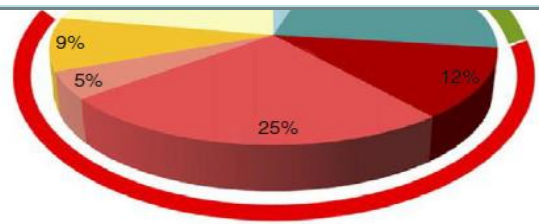
Carlotta De Filippo^a, Duccio Cavalieri^a, Monica Di Paola^b, Matteo Ramazzotti^c, Jean Baptiste Poullet^d, Sebastien Massart^d, Silvia Collini^b, Giuseppe Pieraccini^e, and Paolo Lionetti^{b,1}

BF: Rural diet =
↑ fibre



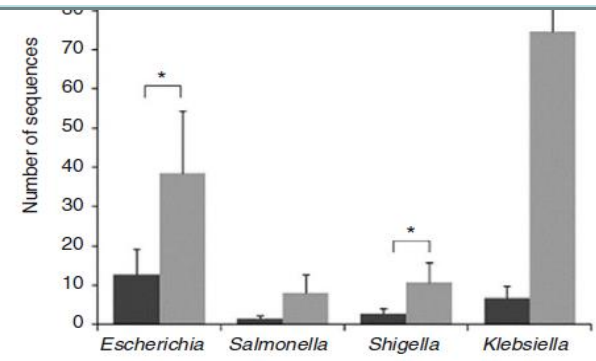
La nostra ipotesi è che il Microbiota intestinale è co-evoluto con la dieta ricca di carboidrati complessi dei soggetti del BF, consentendo loro di massimizzare la produzione di energia dalle fibre e di proteggerli dall'infiammazione e dalle patologie coliche.

EU: Western diet =
↑ starch & proteins



EU

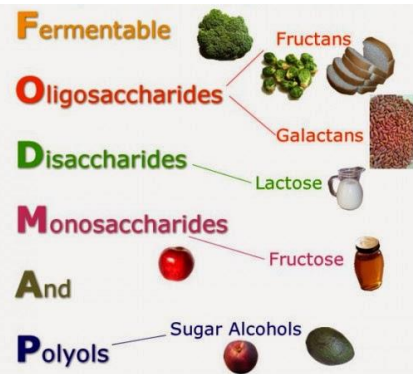
- Alistipes } Bacteroidetes
- Bacteroides }
- Acetivomaculum } Firmicutes
- Faecalibacterium }
- Roseburia }
- Subdoligranulum }
- Others }



Principal Enterobacteriaceae (potentially pathogens)

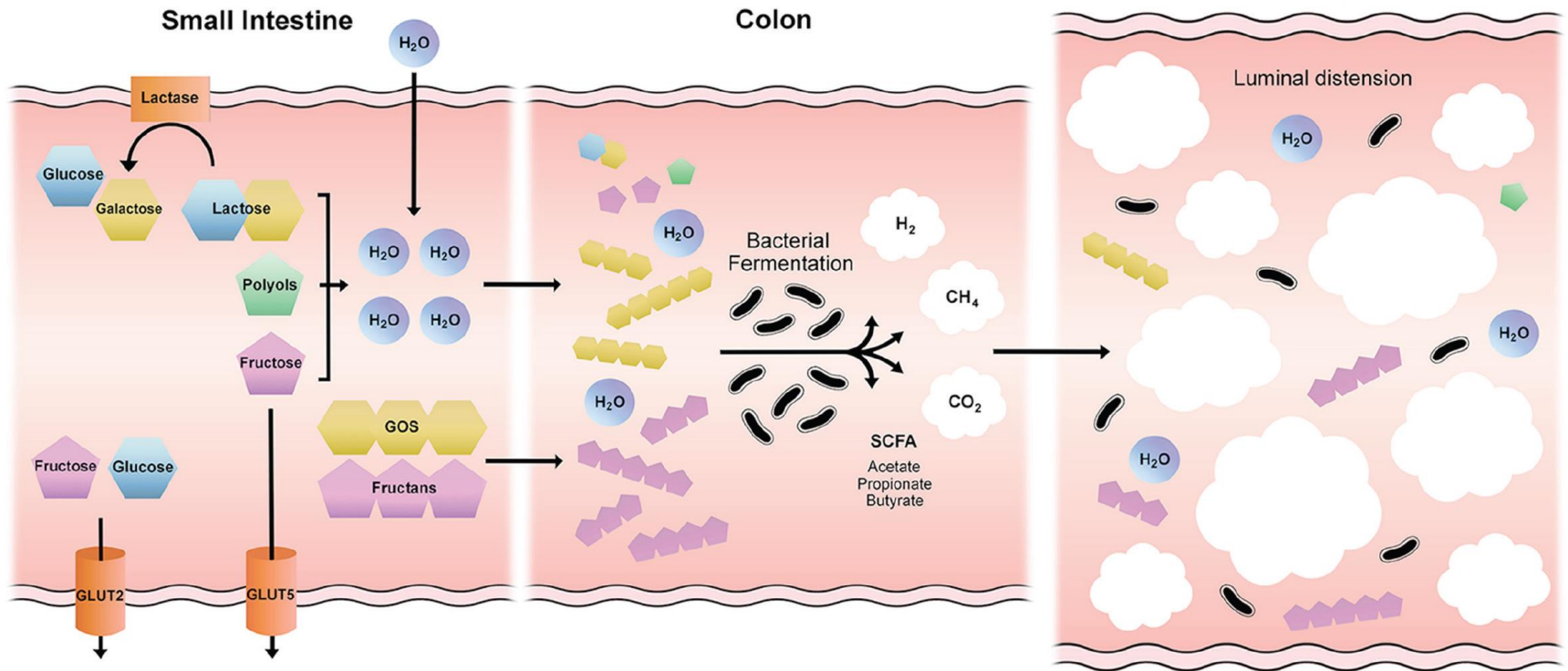
Meccanismi di induzione dei sintomi intestinali legati ai FODMAP

8



top ten
in gastroenterologia

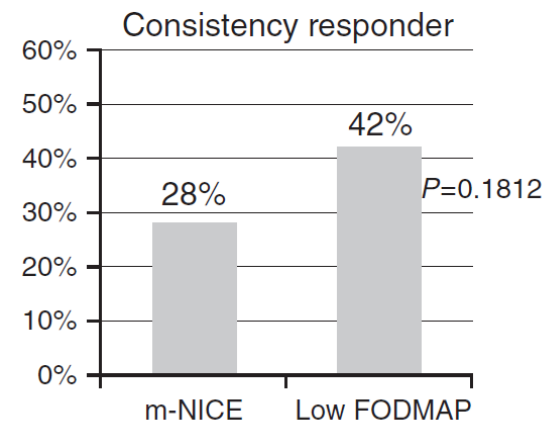
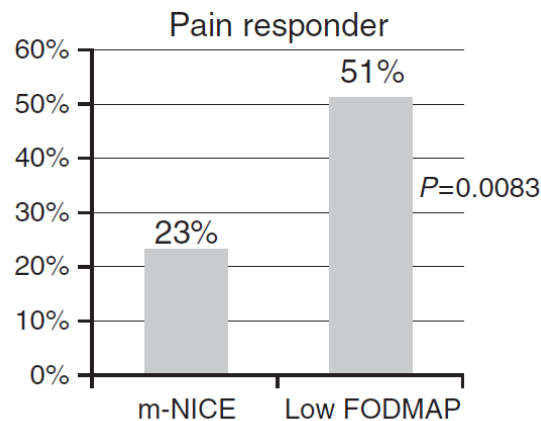
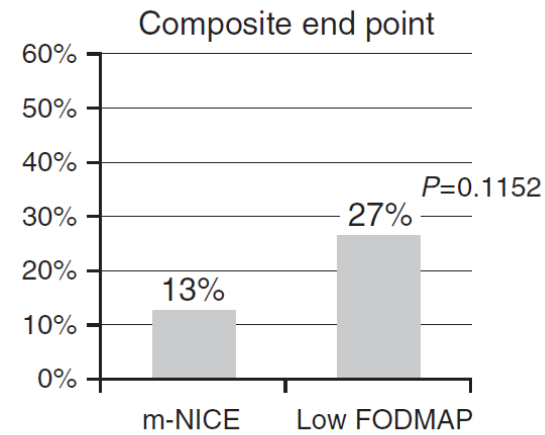
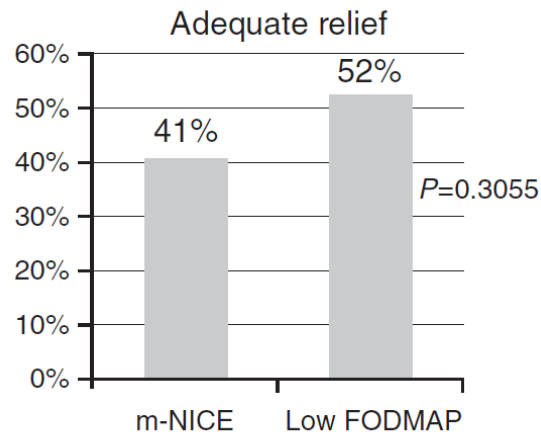
9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6



Staudacher et al, *Gut* 2017;66:1517-1527.

CME

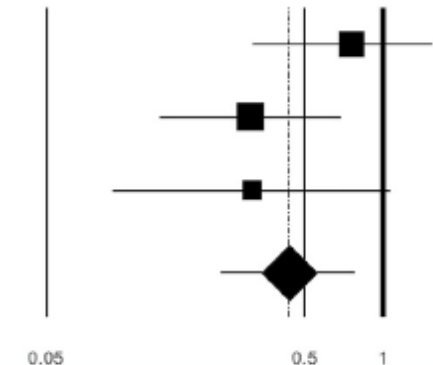
A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D



Meta-analisi degli RCT dieta “low FODMAP” vs dieta abituale nell’IBS

Dolore addominale

	ES	95% CI	W	Sig.	N	N1	N2
BOHN 2015 [29]	0.76	0.32 , 1.80	37.31%	0.528	67	33	34
ESWARAN 2016 [30]	0.31	0.14 , 0.70	42.07%	0.005	82	43	39
STAUDACHER 2012 [36]	0.32	0.09 , 1.09	20.62%	0.068	35	16	19
Overall (random-effects model)	0.44	0.24 , 0.79	100.00%	0.006	184	92	92

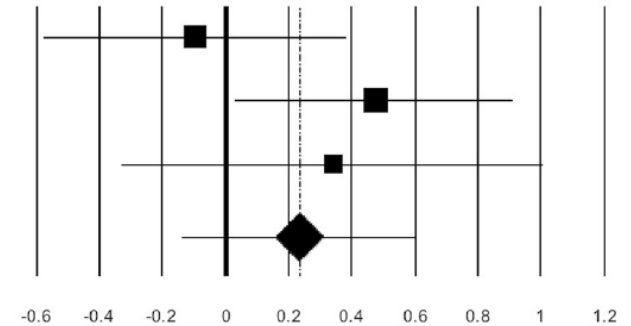


A.

Meta-analisi degli RCT dieta “low FODMAP” vs dieta abituale nell’IBS

Consistenza delle feci

	ES	95% CI	W	Sig.	N	N1	N2
BOHN 2015 [29]	-0.10	-0.57 , 0.38	36.51%	0.697	67	33	34
ESWARAN 2016 [30]	0.48	0.04 , 0.91	40.48%	0.034	82	43	39
STAUDACHER 2012 [36]	0.34	-0.33 , 1.01	23.01%	0.316	35	16	19
Overall (random-effects model)	0.24	-0.13 , 0.61	100.00%	0.209	184	92	92



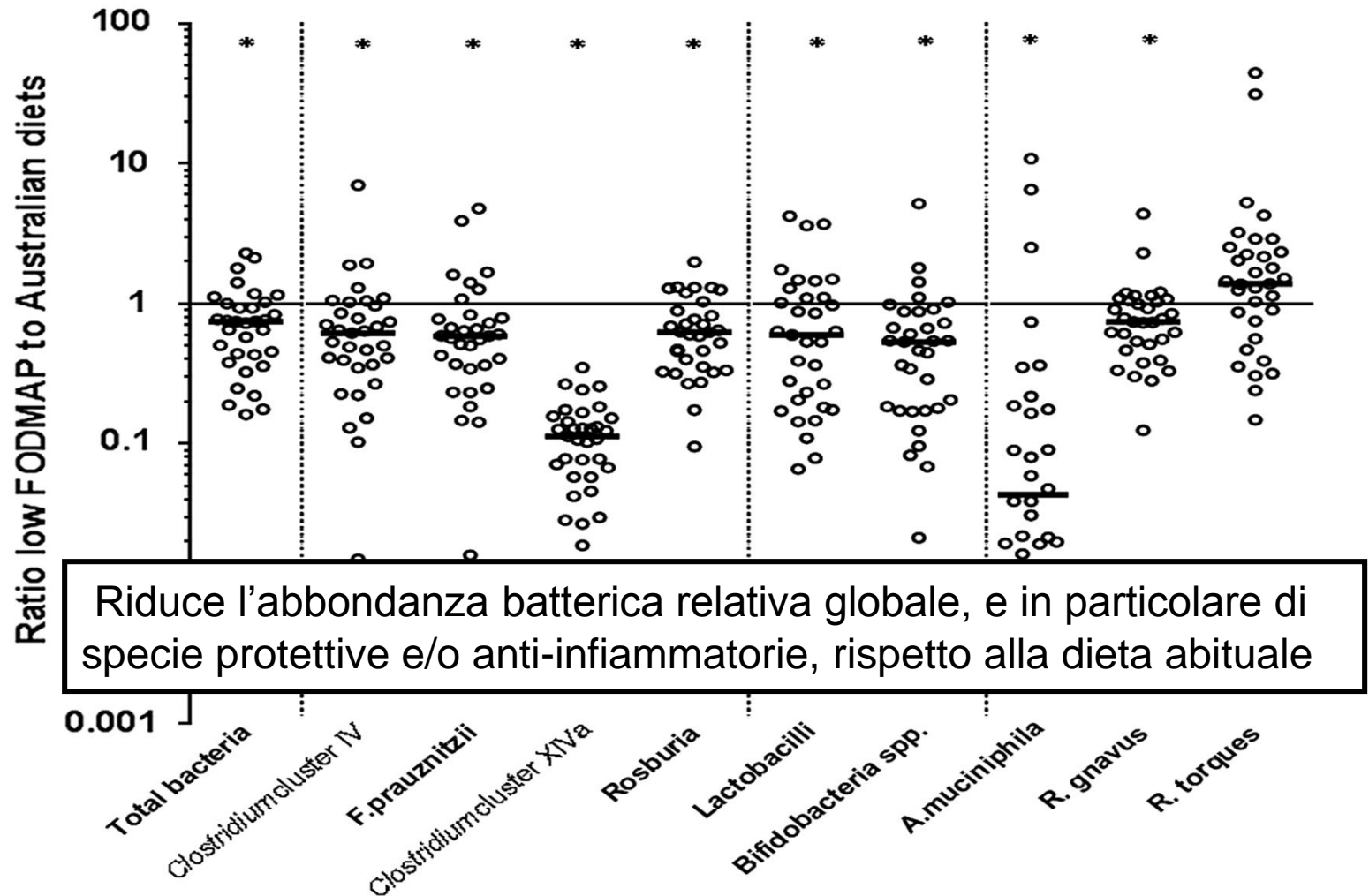
The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS

Heidi M Staudacher, Kevin Whelan

- Al momento sono disponibili almeno 10 RCT sulla dieta “low FODMAP” nell’IBS.
- Tali studi hanno mostrato un’efficacia nel 50%–80% dei pazienti, in particolare nel ridurre meteorismo, flatulenza, diarrea e i sintomi globalmente.

ORIGINAL ARTICLE

Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment

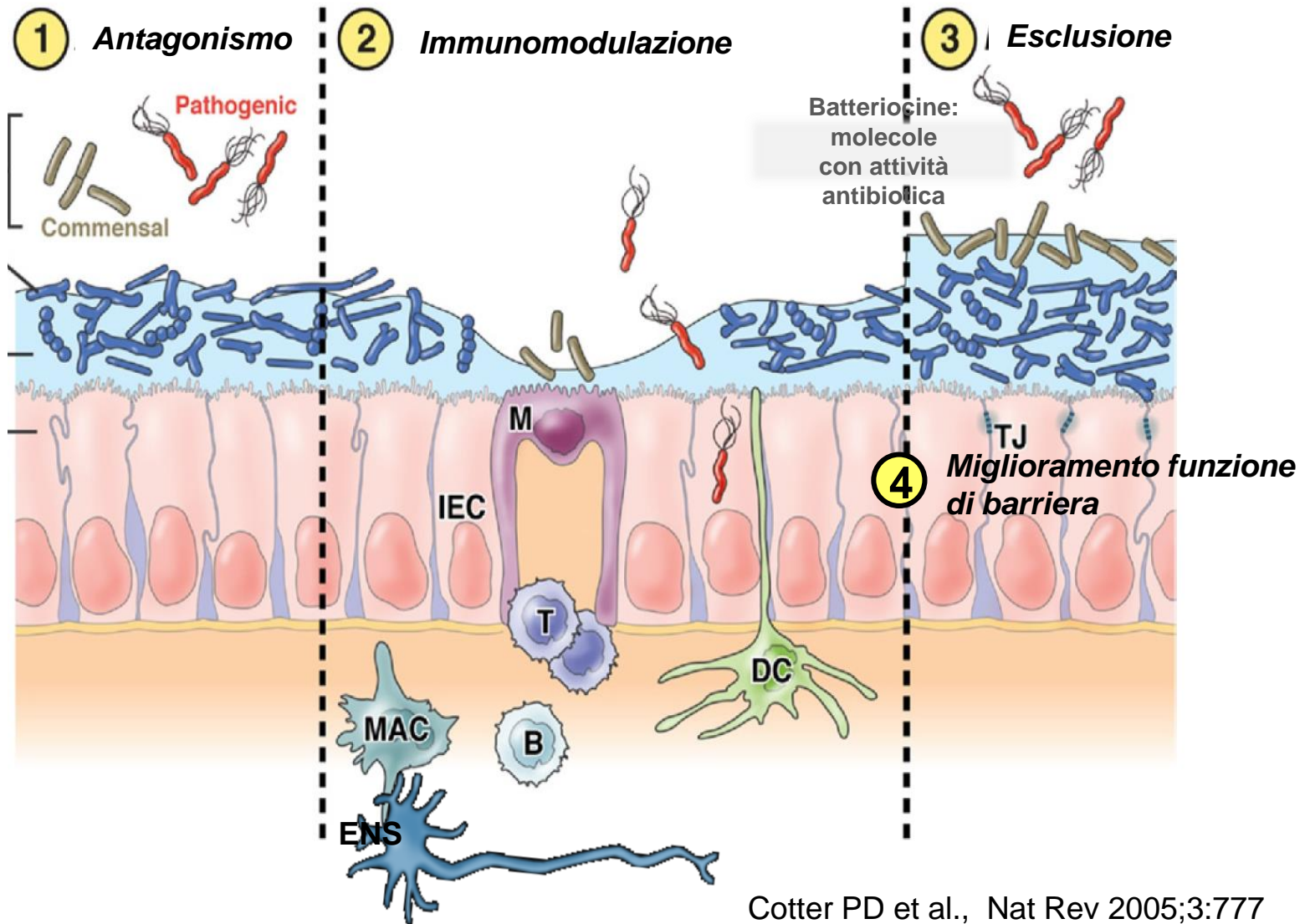


Potenziati meccanismi d'azione dei probiotici nell'IBS

9

topten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6



5 Effetti su motilità /sensibilità viscerale

Cotter PD et al., Nat Rev 2005;3:777
Ohland et al Am J Physiol 2010;298:G807
Preidis et al. Gastroenterology 2011;140:8

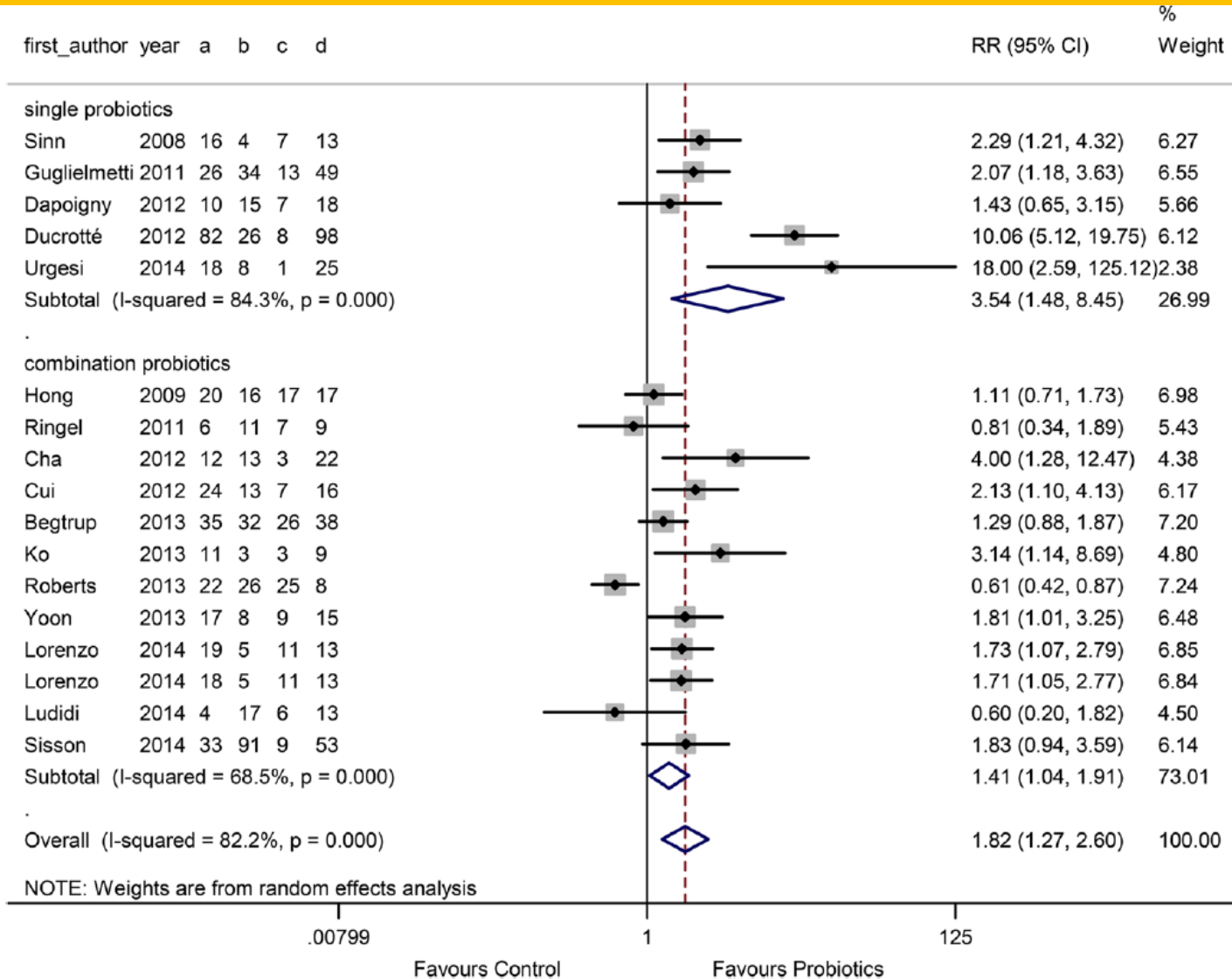
Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It?

I Trial sui probiotici nell' IBS:

- In generale, studi troppo piccoli
 - Scarsa potenza statistica
 - In generale, nessuna evidenza che i probiotici somministrati siano trovati vivi e vitali nelle feci
 - Dosi variabili nei vari studi
 - Ceppi/specie molto variabili
 - Formulazioni variabili
 - Endpoints variabili
- = **eccessiva eterogeneità**, testimoniata da meta-analisi discordanti

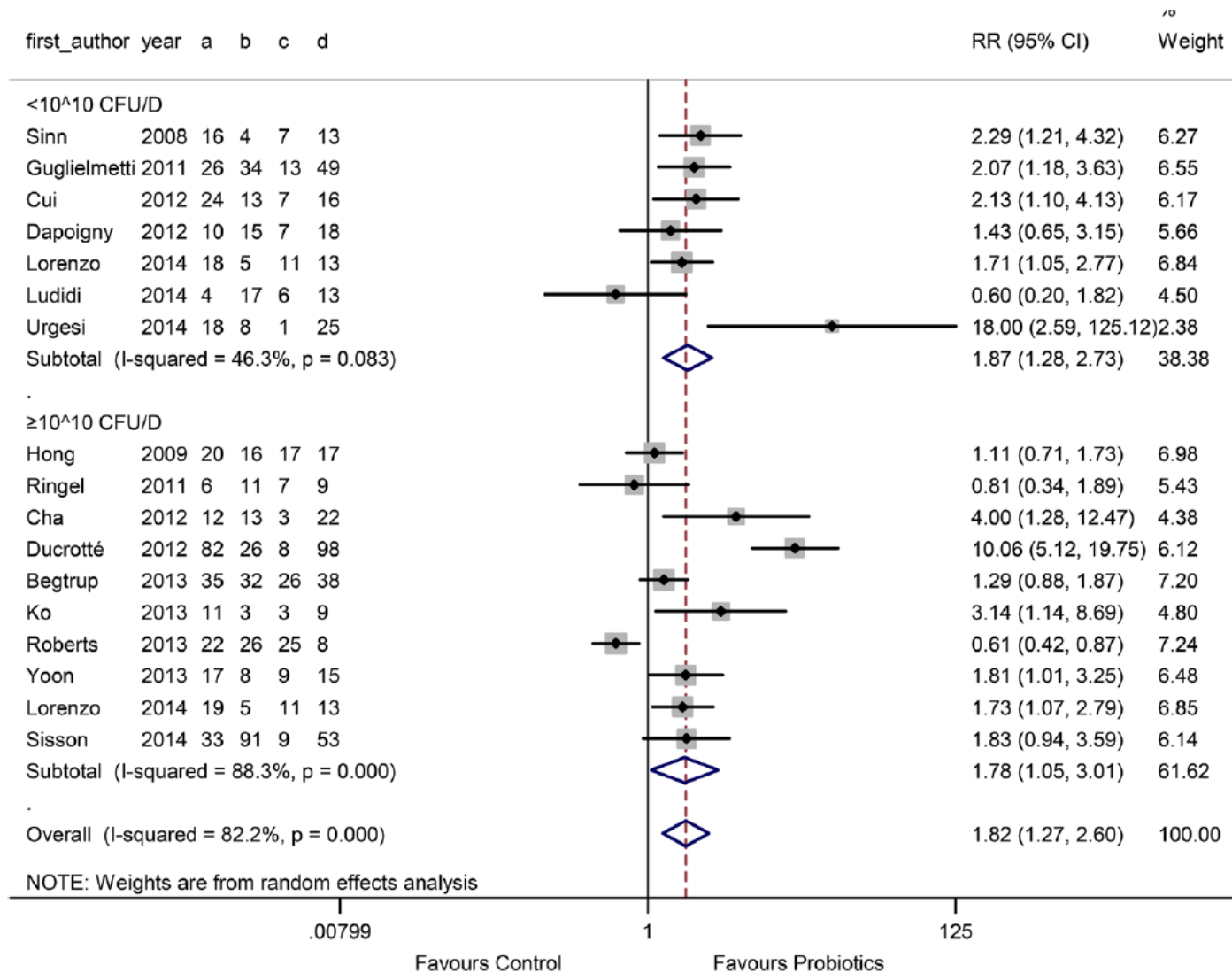
Probiotici singoli o in associazione ?

Effetto sulla risposta sintomatica globale



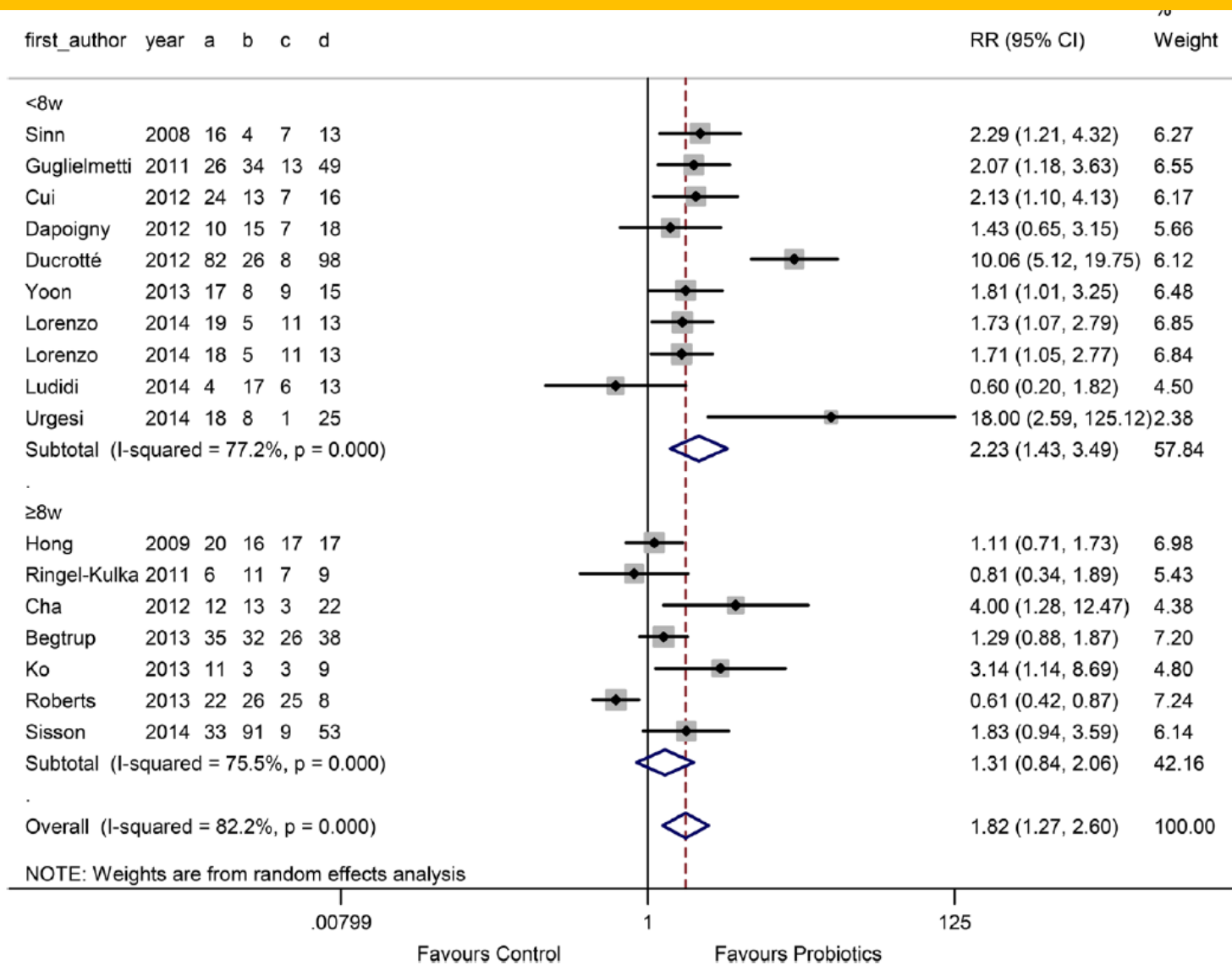
Probiotici a dosi standard o elevate ?

Effetto sulla risposta sintomatica globale



Durata breve o lunga di trattamento ?

Effetto sulla risposta sintomatica globale



RESEARCH ARTICLE

Open Access

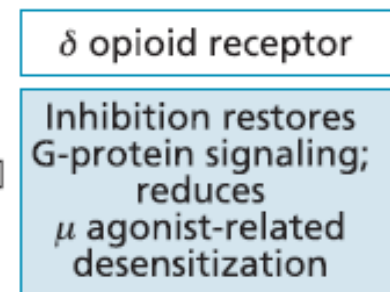
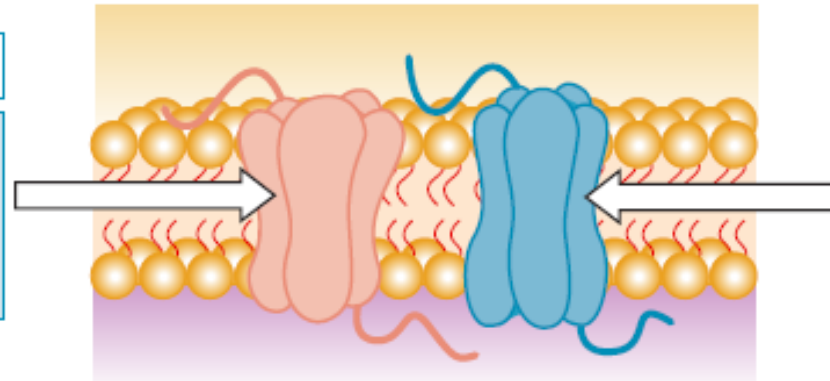
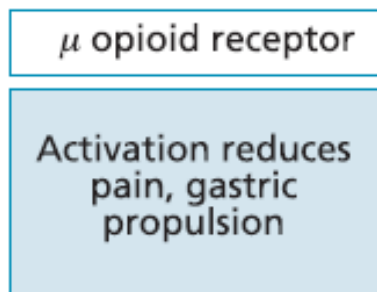
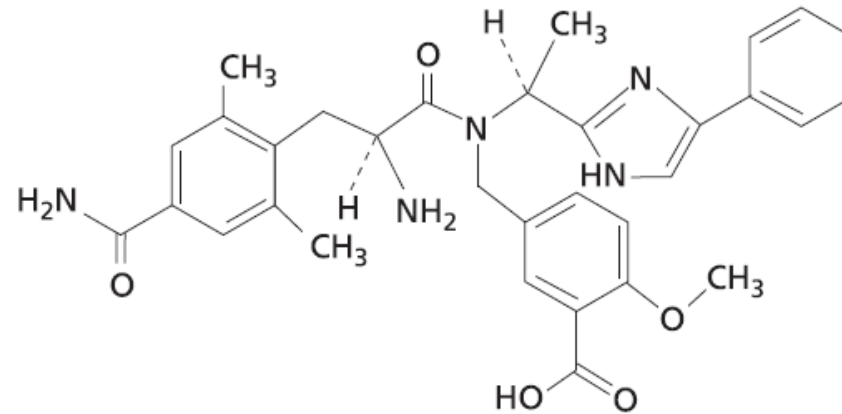


Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis

Conclusion: Probiotics are an effective pharmacological therapy in IBS patients. Single probiotics at a low dose and with a short treatment duration appear to be more effective in improving overall symptom response and QoL, but more evidence for these effects is still needed.

Struttura e meccanismo d'azione di Eluxadolina

Eluxadolina è un farmaco ad azione mista, potente μ agonista, blando δ antagonista, e dubbio κ agonista dei recettori degli oppioidi.



Gli studi preclinici hanno indicato un effetto di riduzione della ipersensibilità viscerale e una blanda riduzione della motilità intestinale

ORIGINAL ARTICLE

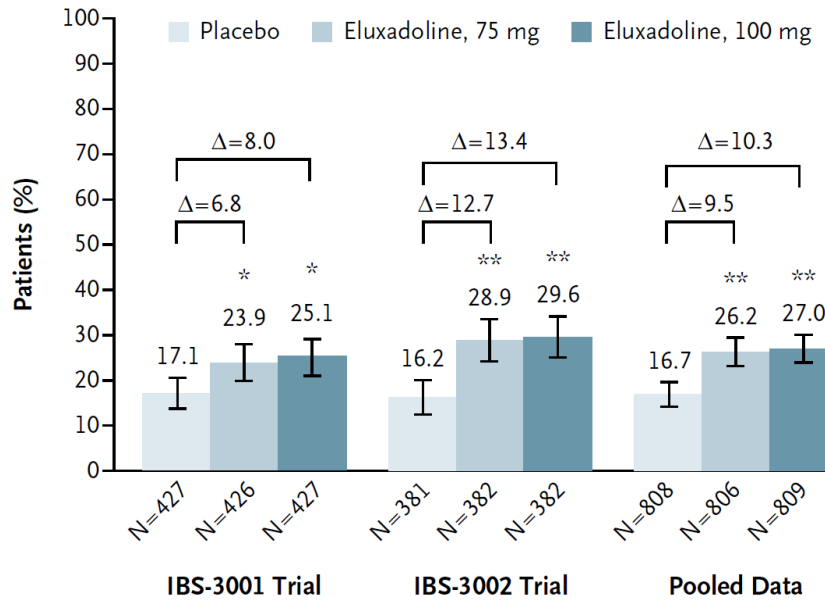
10

Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea

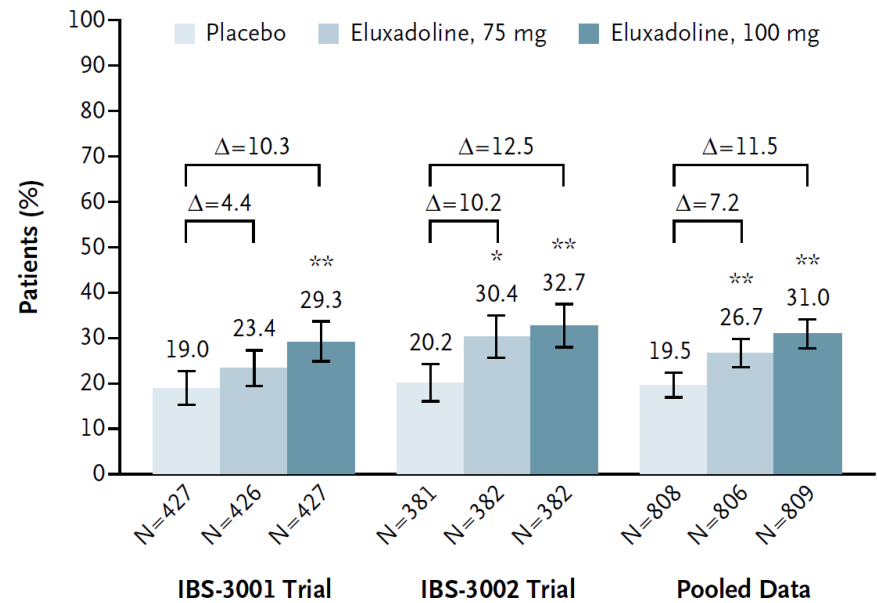
top ten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 5

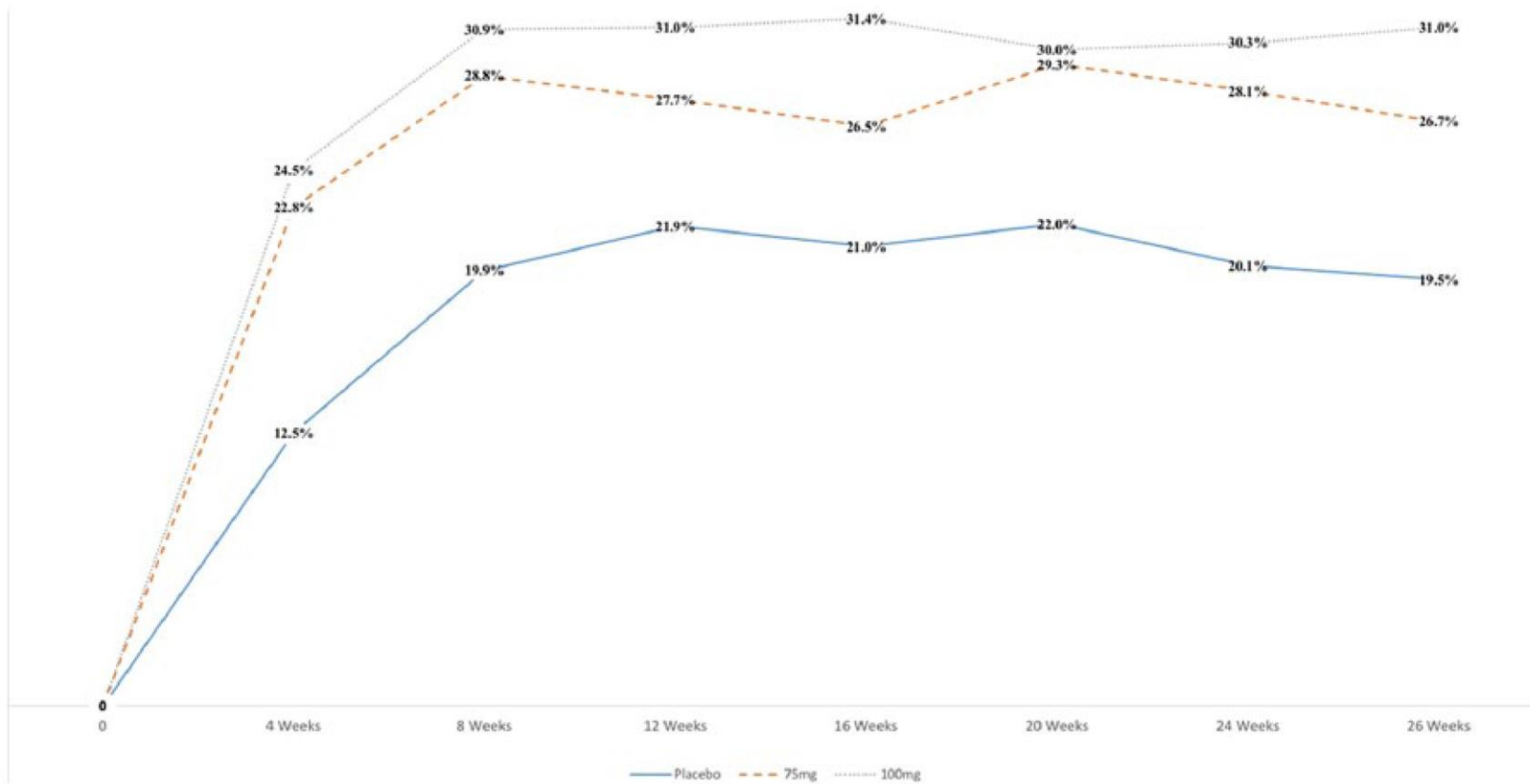
A Primary Efficacy End Point, Wk 1–12



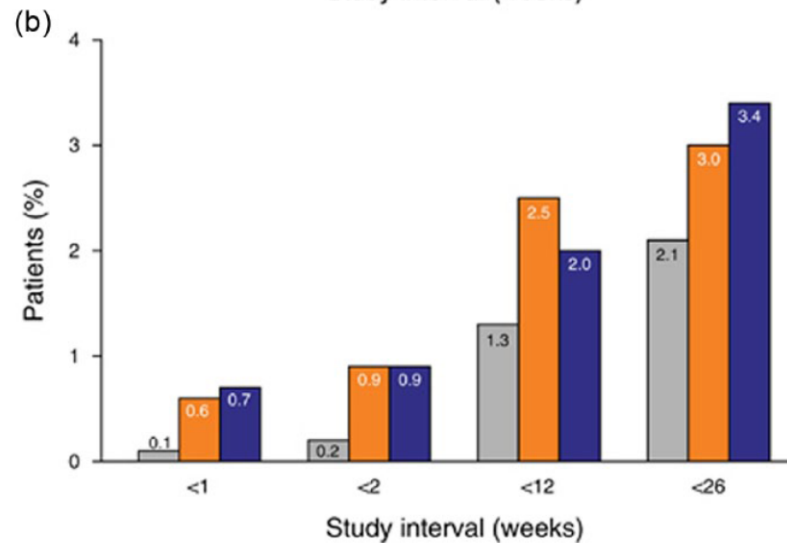
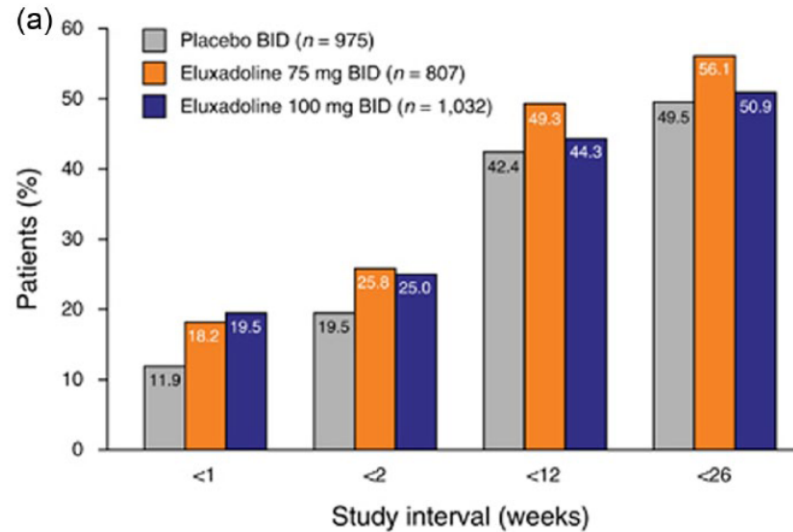
B Primary Efficacy End Point, Wk 1–26



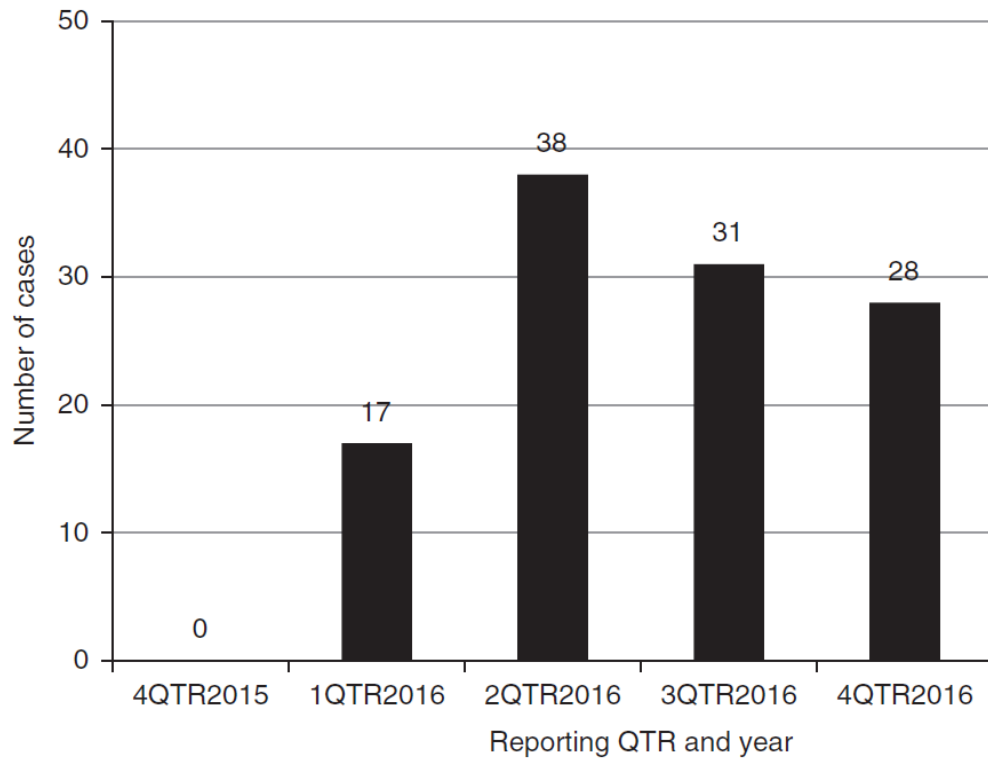
Effetto di Eluxadolina sui sintomi di IBS-D. Analisi pooled dello studio di Lembo



Eventi avversi totali e severi con Eluxadolina. Analisi pooled dello studio di Lembo



Casi di pancreatite post-marketing con Eluxadolina segnalati alla FDA nel 2016



Harinstein et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:809–815.

Conclusioni

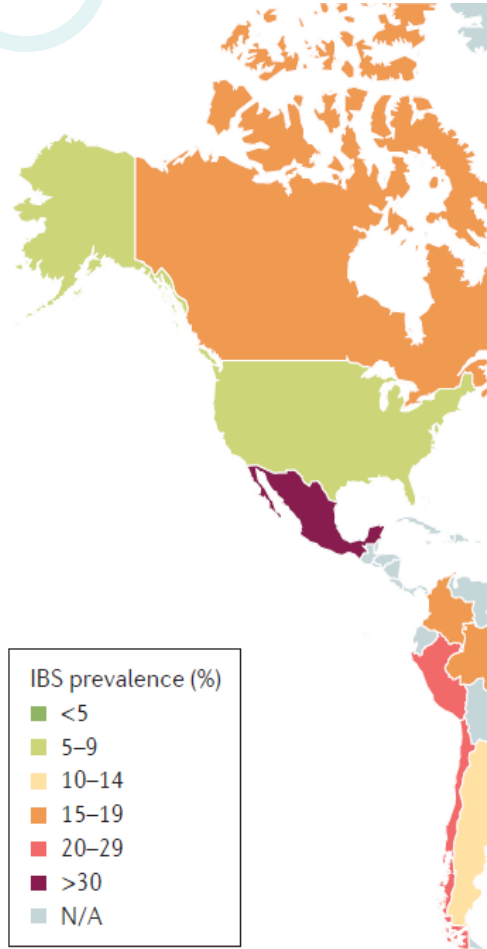
- Nuovi criteri di Roma - maggiore specificità (?)
- Fisiopatologia – ruolo centrale del microbiota
- Biomarkers - ancora non disponibili per uso clinico
- Dieta Low Fodmap – efficace, ma dubbi su durata e modalità di re-introduzione
- Probiotici – sì, forse. Incerto quali, a che dosi, e durata
- Eluxadolina – efficacia modesta, sicurezza modesta, costo elevato (in USA)



Prevalence

Model of IBS

1



Lovell et al. *Clin Gastro Hep* 2012;10:712-721;

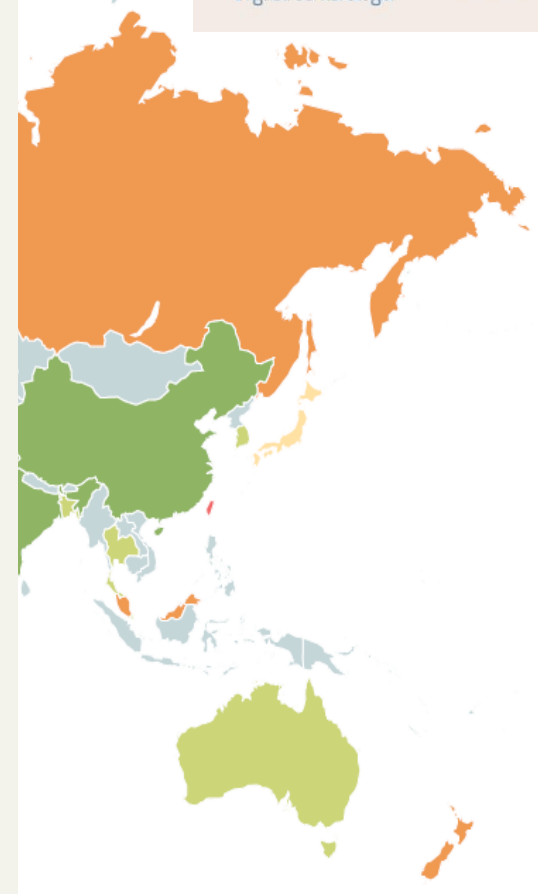


top ten in gastroenterologia

9^a EDIZIONE

2-3 MARZO 2018

BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco Piazza della Repubblica, 5



Morgan B, *Nature* 2016;533:S116-7

IBS: definizione clinica

2

Criteria di Roma IV (2016)

topten
in gastroenterologia

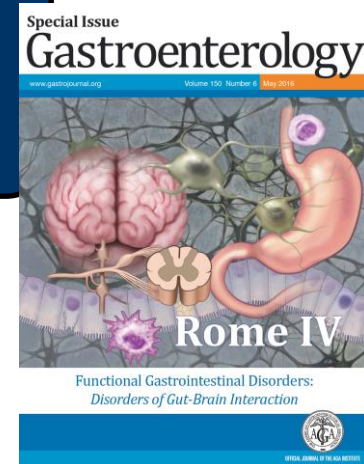
9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

Dolore addominale ricorrente, in media, per almeno 1 giorno /settimana, con almeno due delle seguenti caratteristiche:

Correlato alla evacuazione

Correlato a modificazioni nella frequenza delle evacuazioni

Correlato a modificazioni nella forma (aspetto) delle feci



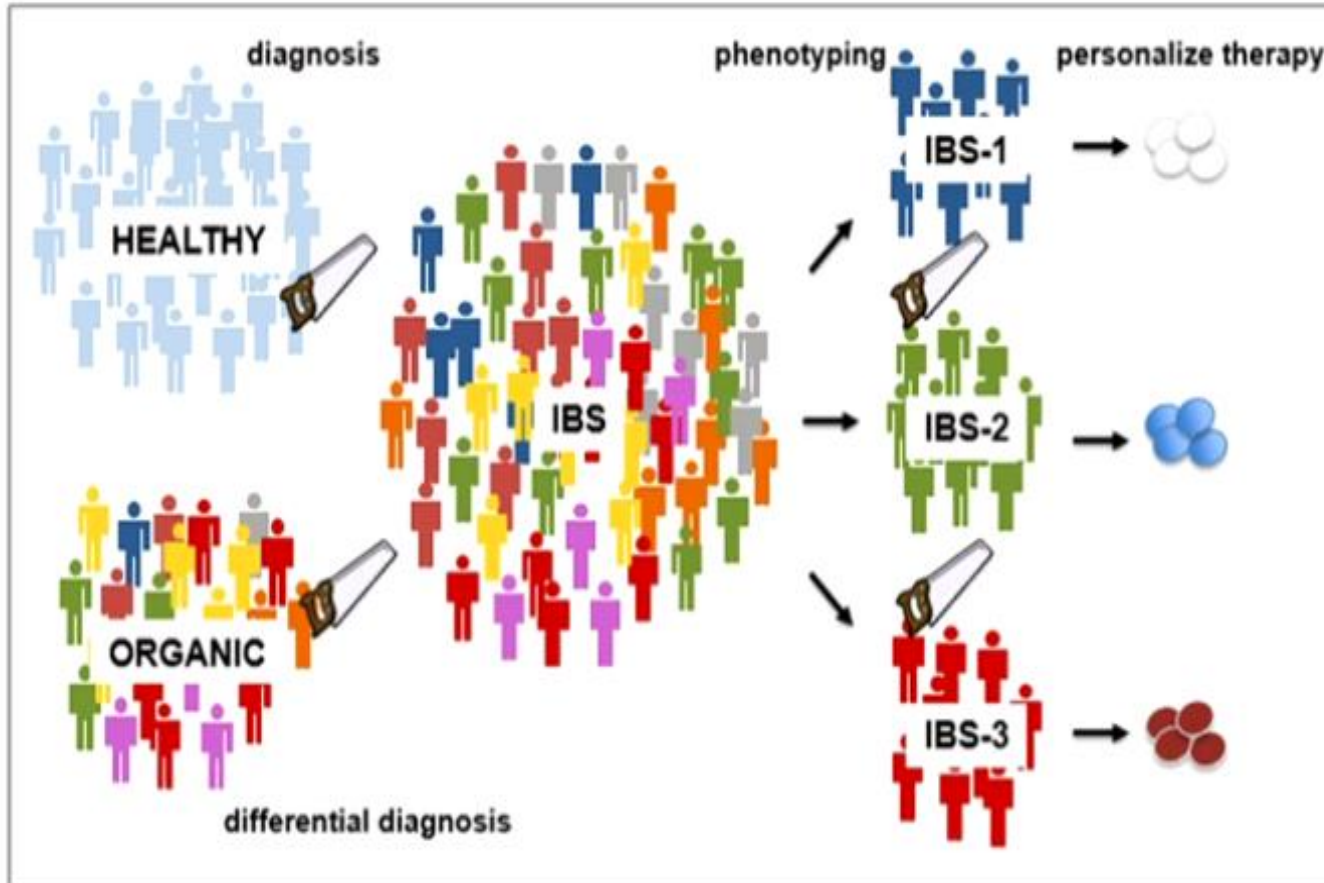
Ruolo potenziale dei biomarkers nell'IBS

3

I biomarkers sono indicatori quantitativi di processi fisiologici/patologici o di risposta alla terapia misurabili oggettivamente

topten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 9



Box 1 | Implications of an IBS biomarker

- Improve diagnosis
- Predict prognosis
- Help discriminate patients with IBS from healthy individuals
- Help to discriminate IBS from other organic diseases
- Reduce disease-related costs
- Help identify relevant subgroups responding to specific therapies
- Help homogenize patients for inclusion in clinical trials
- Improve and boost drug development
- Monitor drug efficacy

Performances dei vari biomarker per l'IBS

4

top
ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 5

Biomarkers	Comparison population	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive LR	Negative LR	AUC
10 marker panel ⁷	Non-IBS	50.0	88.0	4.17	0.57	0.76
34 marker panel ⁸	HC	81.0	64.0	2.25	0.30	0.81
Combination of 34 marker panel and psychological measurement ⁸	HC	85.0	88.0	7.08	0.17	0.93
8 marker panel ⁹	HC	88.1	86.5	6.53	0.14	0.89
Fecal calprotectin ¹⁰	IBD	93.0	94.0	15.50	0.07	NR
Fecal SCFA ¹³	HC	92.0	72.0	3.29	0.11	0.89
Fecal SgII ¹⁴	HC	80.0	79.0	3.81	0.25	0.86
Fecal SgIII ¹⁴	HC	80.0	68.0	2.50	0.29	0.79
Fecal CgB ¹⁴	HC	78.0	69.0	2.52	0.32	0.78
Fecal VOC ¹⁵	HC	89.4	73.3	3.35	0.14	0.83
Rectal hypersensitivity ≥ 40 mmHg ¹⁷	HC and non-IBS	95.5	71.8	3.39	0.06	NR
Rectal hypersensitivity ≥ 26 mmHg ¹⁶	HC	63.0	90.0	6.30	0.41	0.77

Per oltre mezzo secolo, l'IBS non è stata considerata una patologia organica. La sua patogenesi multifattoriale ha ostacolato lo sviluppo di biomarker. In atto, la sensibilità/specificità diagnostica di qualsiasi biomarker sinora proposto è modesta.

Cronologia delle conoscenze sulla fisiopatologia dell'IBS

5

top ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 5

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2017

Mechanisms

Motility

Myoelectrical Marker

Brain-Gut Interactions

Food and Diet

Microbiota

Inflammation

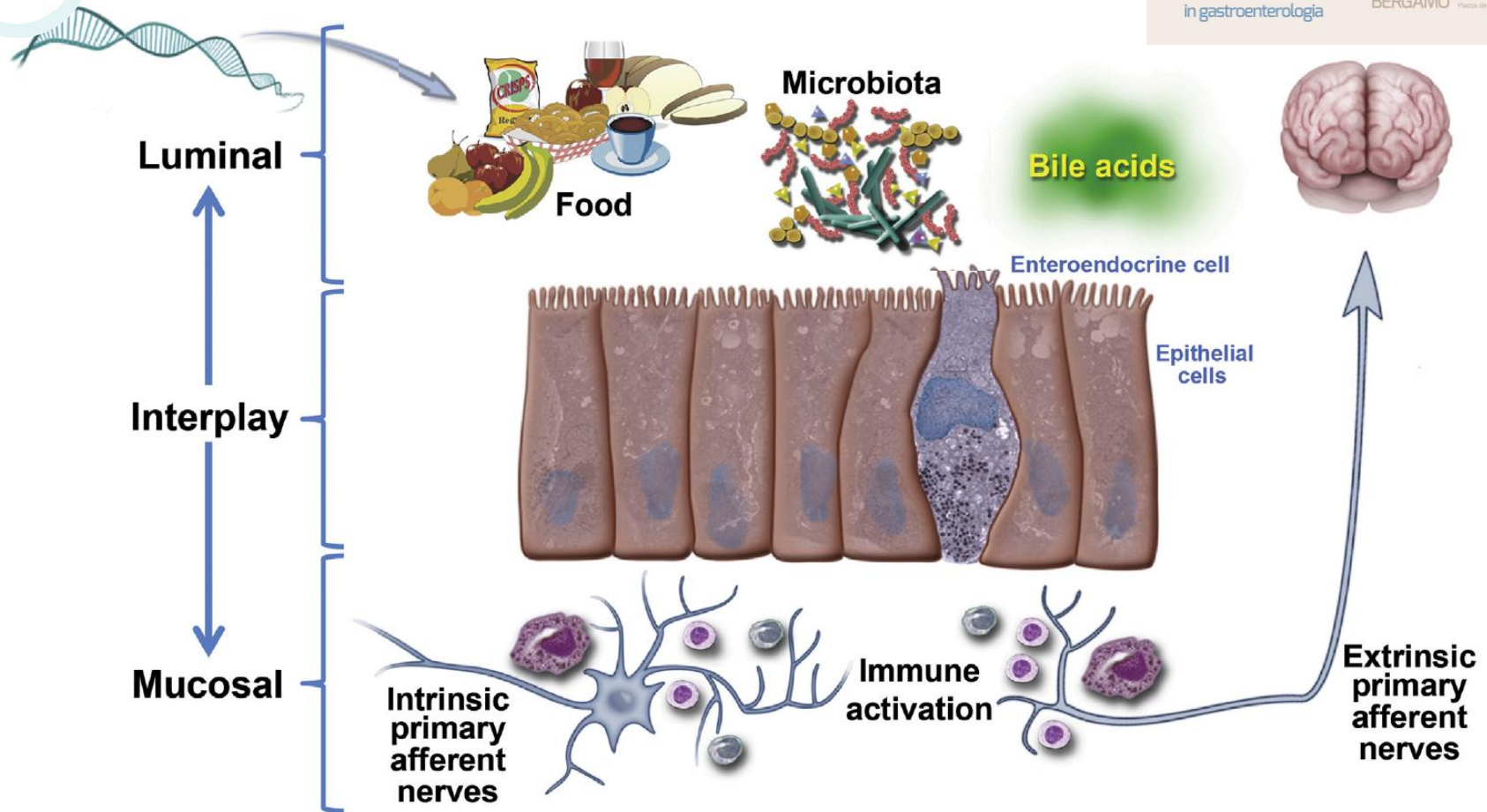
Visceral Hypersensitivity

Fattori luminali e mucosali nella genesi dei sintomi di IBS

6

top ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

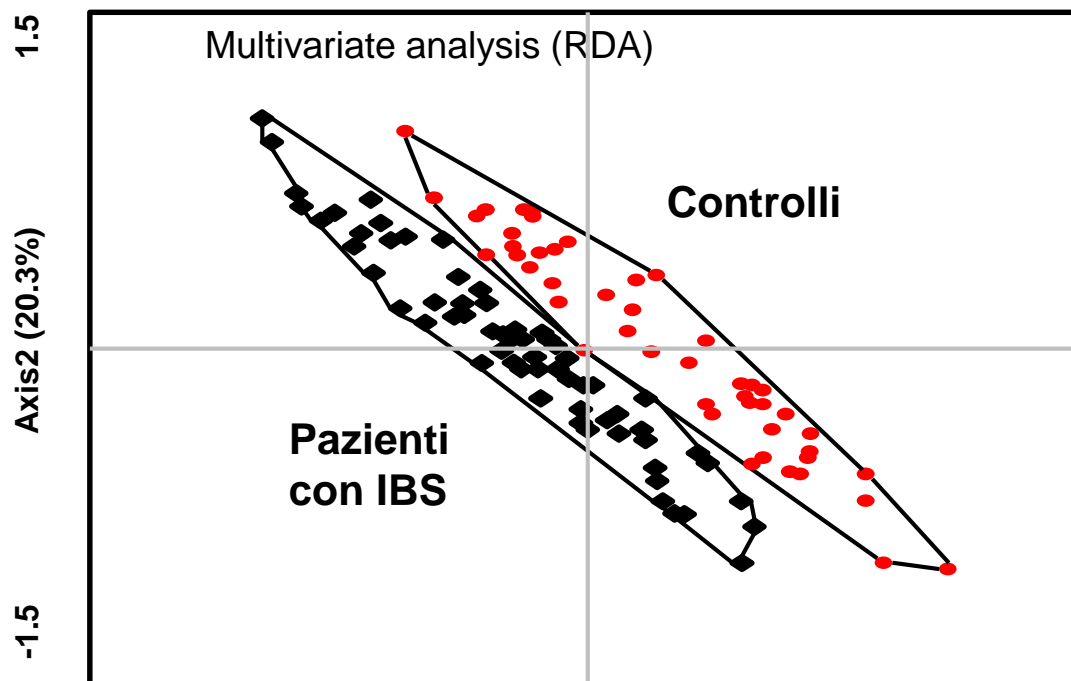


Il microbiota intestinale in soggetti con IBS vs normali

7

top
ten
in gastroenterologia

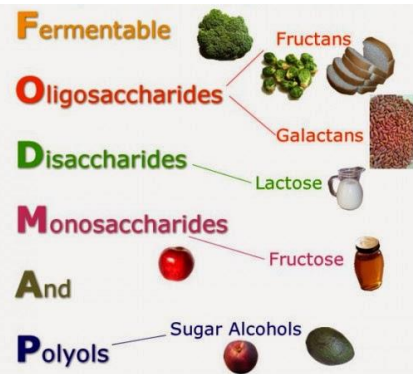
9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6



Il microbiota intestinale di pazienti con IBS è significativamente diverso da quello dei controlli, con un incremento di 2 volte del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* e una riduzione di 1,5 volte dei *Bifidobacteria*.

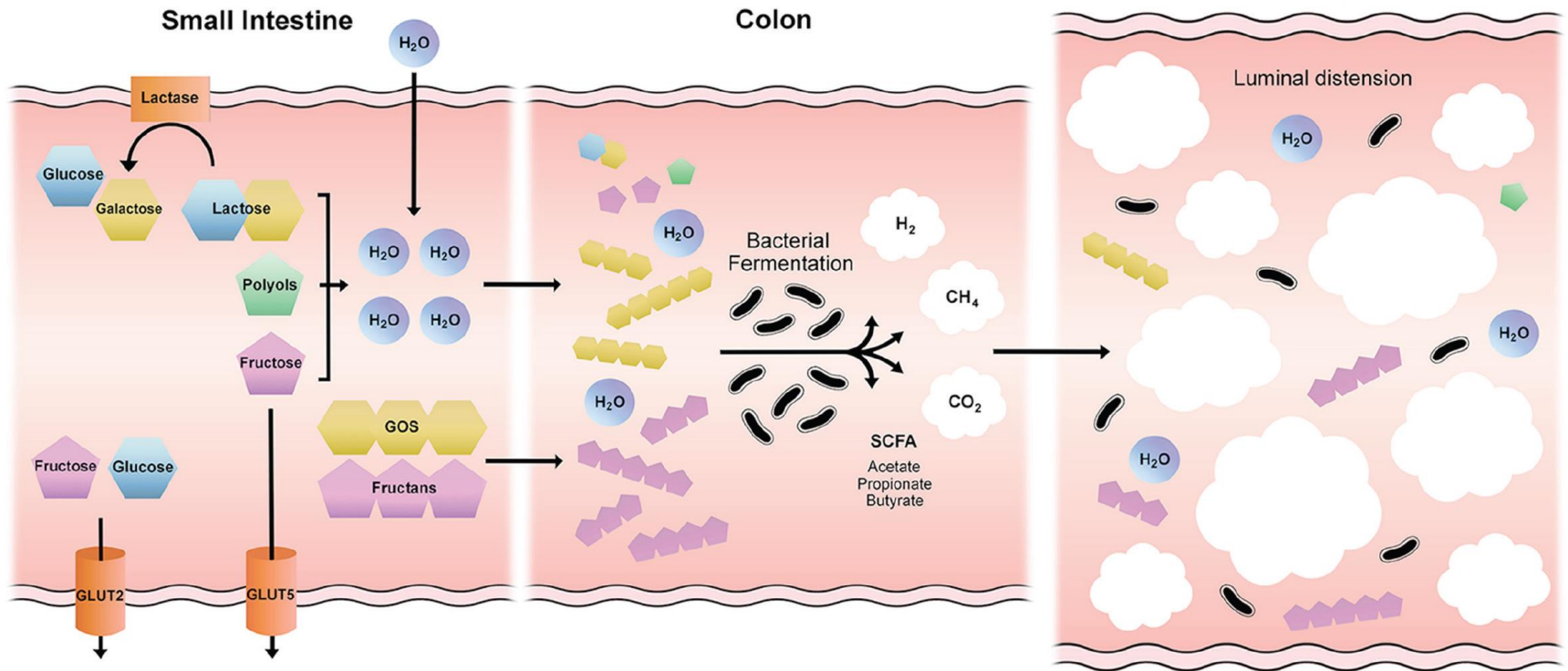
Meccanismi di induzione dei sintomi intestinali legati ai FODMAP

8



top ten
in gastroenterologia

9ª EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6



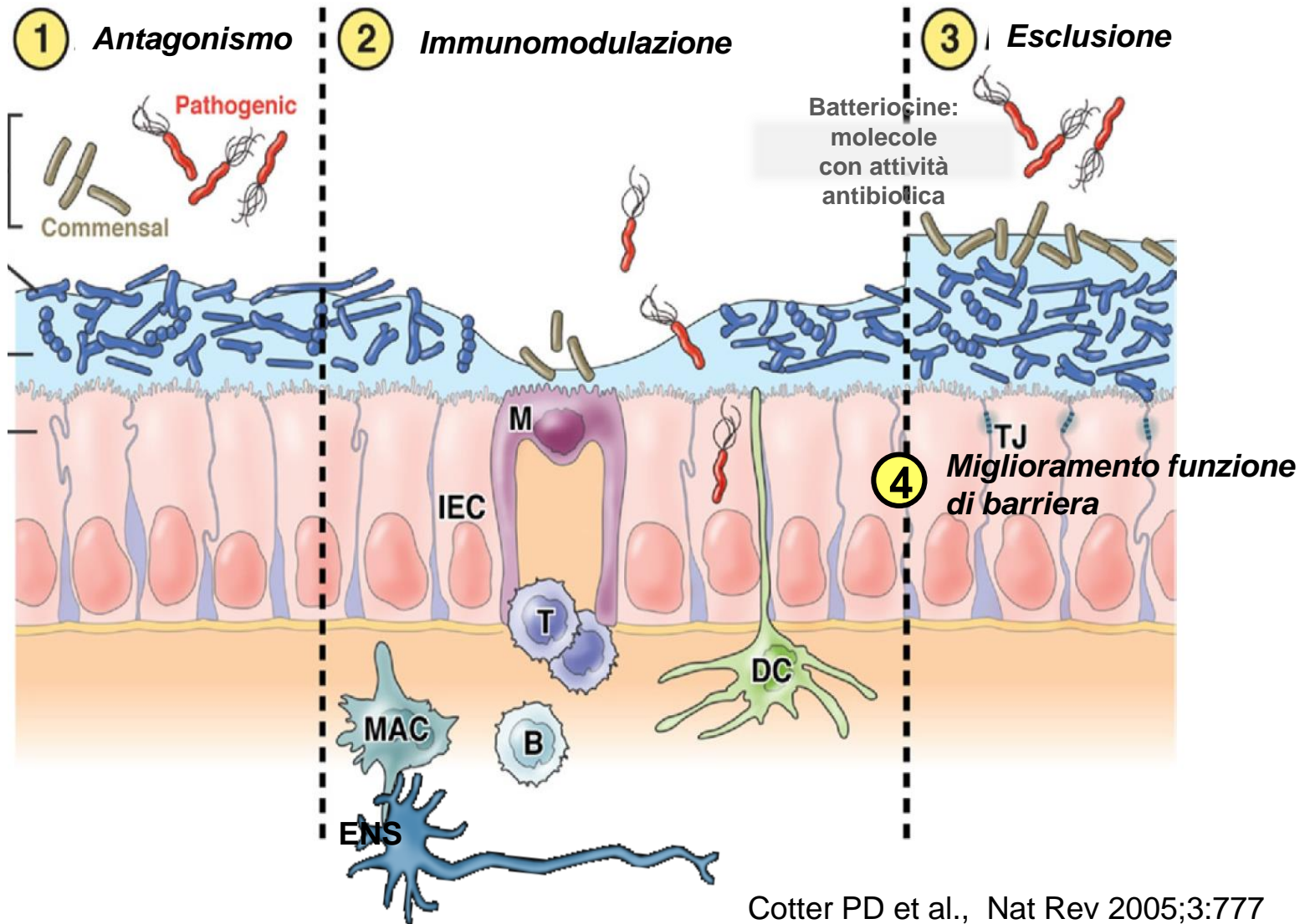
Staudacher et al, *Gut* 2017;66:1517–1527.

Potenziati meccanismi d'azione dei probiotici nell'IBS

9

topten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6



5 Effetti su motilità /sensibilità viscerale

Cotter PD et al., Nat Rev 2005;3:777
Ohland et al Am J Physiol 2010;298:G807
Preidis et al. Gastroenterology 2011;140:8

ORIGINAL ARTICLE

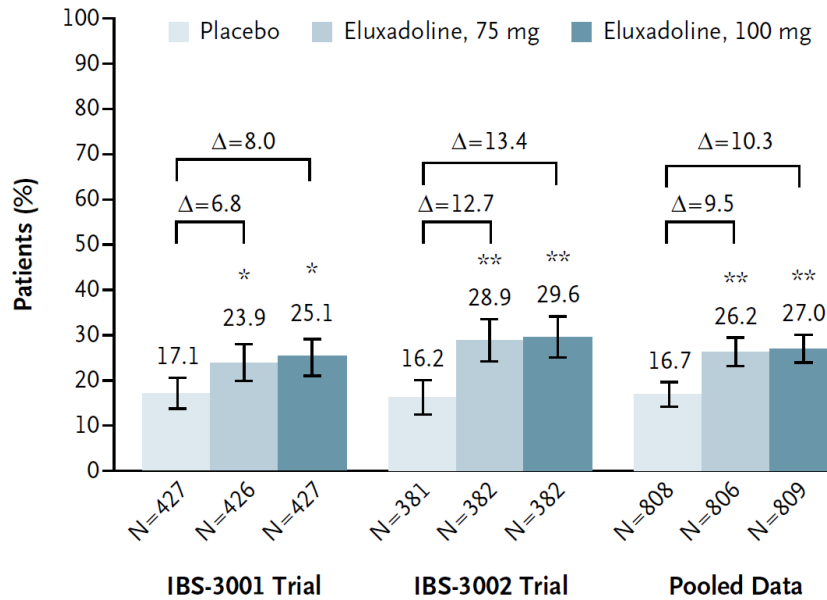
10

Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea

top ten
in gastroenterologia

9^a EDIZIONE
2-3 MARZO 2018
BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 5

A Primary Efficacy End Point, Wk 1–12



B Primary Efficacy End Point, Wk 1–26

