

# I probiotici in gastroenterologia pediatrica: evidenze cliniche

MASSIMO FONTANA, LAURA MARTELLI

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

*I probiotici sono farmaci che non fanno mai male e che possono fare un po' di bene. Questa è rimasta la filosofia di fondo, da quando non se ne sapeva niente, e resta eguale anche adesso che se ne sa molto di più. La flora intestinale è una parte non infima dell'organismo (una decina di germi per ogni enterocita, per una superficie grande come un campo da tennis) e certamente ha un effetto rilevante in biologia umana. Ma non è automatico trasferire alla clinica le notizie della biologia; inoltre, nel bene e nel male, non si può fare di ogni erba un fascio, e la letteratura clinica va analizzata criticamente.*

Con il termine di probiotici si indica una vasta categoria di microrganismi, per lo più (ma non solo) commercializzati sotto le forme del farmaco, che ha visto negli ultimi anni una rapida crescita sia di mercato che di proposte di indicazioni cliniche.

Delle diverse definizioni che si sono succedute negli anni, una delle più recenti li indica come «supplementi alimentari costituiti da microrganismi vivi che influiscono positivamente sull'ospite migliorandone l'equilibrio microbico»<sup>1</sup>.

Numerose sono le "influenze positive" segnalate da studi in vitro o nell'animale per questo o quel ceppo microbico; tra queste: la sintesi di sostanze antimicrobiche, la competizione per nutrienti necessari per la crescita dei patogeni, l'interferenza con i meccanismi di adesione dei patogeni (per lo più alla mucosa intestinale, ma anche ad altri epiteli), la modificazione di tossine o di recettori per le tossine, e la stimolazione di risposte immunitarie specifiche e non specifiche nei confronti dei patogeni.

Poiché, d'altra parte, in medicina è frequente osservare effetti promettenti in modelli in vitro che poi non si concretizzano in un reale vantaggio clinico, in questo articolo tratteremo esclusivamente degli effetti clinici a tutt'og-

## PROBIOTICS IN PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY

(Medico e Bambino 2004;23:175-182)

### Key words

Probiotics, Diarrhoea, Necrotizing enterocolitis, Chronic inflammatory diseases, RCT

### Summary

Probiotics are dietary supplements made of live micro-organisms which improve the microbial environment of the gut. Out of 16 randomized controlled trials (RCTs) 11 showed positive results on the duration of the diarrhoea, although there are no data on important outcomes such as duration of hospital stay, faecal output and dehydration. 5 RCTs have evaluated the efficacy of probiotics in preventing diarrhoea in high risk patients, yielding conflicting results. The efficacy on antibiotic-related diarrhoea due to *C. difficile* is well documented but the effect is clinically modest. A large study on 1237 at risk newborn babies showed a 50% reduction of necrotizing enterocolitis. Studies on probiotics in chronic inflammatory diseases of the intestine have so far produced conflicting results.

gi dimostrati per i probiotici, certi che, in ultima analisi, sia questa la risposta principale che si desidera nella pratica.

Lo strumento principale (se non addirittura l'unico) per dimostrare e misurare un effetto clinico è riconosciuto essere il trial clinico randomizzato e controllato (RCT), preferibilmente in doppio cieco, soprattutto quando vi può essere una valutazione soggettiva della variabile di outcome (ad esempio la consistenza delle scariche in un bambino con diarrea).

Da questo punto di vista, l'analisi della letteratura disponibile rivela qualche sorpresa. La Figura 1 mostra il risultato della ricerca su Medline dal 1996 a oggi (prima del 1996 non è indicizzata la parola chiave "Probiotics") di

tutte le pubblicazioni relative ai probiotici. Per confronto è mostrata la stessa analisi su altre due categorie di farmaci di uso frequente in Pediatria: macrolidi ("Macrolides") e broncodilatatori ("Bronchodilator agents"). Come si vede, selezionando due sottocategorie di articoli, da un lato gli RCT e dall'altro gli articoli di revisione e commento (review, editoriali ecc.), si osserva che questi ultimi rappresentano circa il 35% di tutta la letteratura disponibile sui probiotici, con un rapporto superiore a 4:1 con gli RCT, molto di più di quanto avviene per le altre due categorie di farmaci considerati. Ancora, dividendo questi lavori per la classe di età con cui sono indicizzati, si osserva che, mentre nella letteratura dell'a-

dulto prevalgono gli RCT, in quella pediatrica (e solo per i probiotici, non per macrolidi e broncodilatatori) prevalgono gli articoli di commento. Semplificando un poco, potremmo concludere che la letteratura pediatrica ci offre, sui probiotici, molto più parole che evidenze cliniche.

Un'altra osservazione generale circa la letteratura relativa ai probiotici, in qualche misura anche sconcertante, è che, a fronte di decine di prodotti in commercio in Italia contenenti ceppi o miscele di ceppi differenti e in differenti quantità, solo pochissimi possono vantare una sperimentazione minimamente decente. Va peraltro ricordato che la grande maggioranza di questi prodotti non è registrata come farmaco, bensì come integratore alimentare, cosicché le prove di efficacia (e anche di sicurezza) che vengono loro richieste sono relativamente limitate. Peraltro tutto ciò non sembra turbare il mercato come, in modo un po' sconcertante, suggerirebbe una recente indagine della Società Italiana di Gastroenterologia Pediatrica (SIGEP), che ha mostrato come quantità e qualità della documentazione scientifica del singolo prodotto correlino molto poco con il suo impiego nella pratica (Tabella 1).

### TERAPIA DELLA DIARREA ACUTA

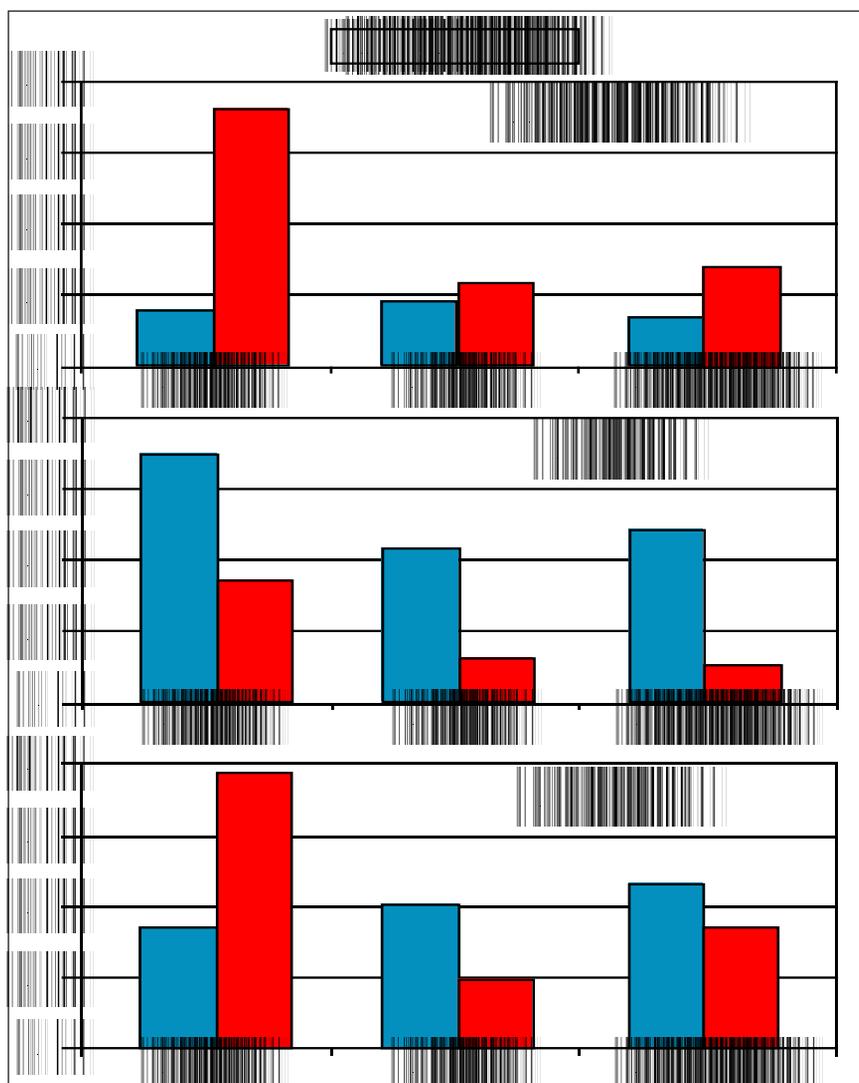
È certamente il campo in cui vi è la documentazione più ricca. A tutt'oggi sono stati pubblicati 16 RCT in doppio cieco, comprendenti complessivamente circa 1500 bambini di età compresa tra 1 e 48 mesi. Sono disponibili almeno due ottime meta-analisi cui si rimanda il lettore interessato ai dettagli<sup>2,3</sup>.

In questi trial viene generalmente confrontato l'effetto di uno o più ceppi batterici (per lo più Lattobacilli) con quello di un placebo. Il *Lactobacillus rhamnosus* ceppo GG (LGG) è quello più studiato; seguono *L. acidophilus* LB, *L. reuteri*, *Streptococcus thermophilus lactis*, *L. acidophilus* e *L. bulgaricus*. Un ulteriore lavoro ha studiato l'effetto di *Saccharomyces boulardii* che viene qui citato anche se, essendo un lievito e non un batterio, non può essere consi-

derato un probiotico in senso stretto.

La notevole eterogeneità nel disegno di questi lavori rende complessa l'interpretazione dei risultati con conseguente difficoltà nel trarne conclusioni univoche e generalizzabili. Soprattutto confondente è la numerosità e varietà delle variabili sulle quali viene misurata l'efficacia o meno del trattamento: si va dalla consistenza delle scariche alla frequenza delle scariche liquide nelle successive giornate di malattia, alla durata dell'ospedalizzazione ecc. La maggior parte dei lavori

sceglie la cosiddetta "durata della diarrea" (misurata in giorni o, più spesso, in ore). Neppure sulla definizione di questa variabile c'è però uniformità tra i vari studi; talora infatti è identificata come il tempo di comparsa della prima scarica (o delle prime due scariche) di consistenza normale (o semiformate), talaltra, invece, con il momento dell'ultima scarica liquida, oppure ancora con l'inizio delle prime 8 (oppure 12 o 24) ore senza scariche liquide. Come si vede, si tratta di variabili e di definizioni centrate sulla valutazione sog-



**Figura 1.** Lavori indicizzati in Medline dal 1996 sotto la voce "Probiotics" (1126 lavori), "Macrolides" (14.803) e "Bronchodilator agents" (44.315). Percentuale di RCT e di articoli di commento sul totale dei lavori (tutte le età) e sui lavori indicizzati come età pediatrica (0-18 anni) o età adulta ( $\geq 19$  anni). Sul totale dei lavori, quelli di età pediatrica rappresentano rispettivamente il 18%, il 15% e il 9% per le tre categorie di farmaci.

gettiva della consistenza delle scariche (in altri tempi derisoriamente indicata come “cosmetica delle scariche”), il cui significato clinico è difficilmente identificabile.

Peraltro, la stessa entità della riduzione della durata della diarrea è relativamente modesta: due recenti meta-analisi<sup>2,3</sup> indicano una riduzione significativa in 11 lavori su 16, in media di 17-20 ore, con un effetto lievemente superiore nelle sole diarreie da Rotavirus (riduzione media di 24,8 ore). In generale, attualmente il maggior numero di lavori e con i risultati clinici più consistenti è costituito da quelli che hanno

impiegato il *Lactobacillus* GG come unico probiotico. Una osservazione interessante scaturita da una di queste meta-analisi, che potrebbe avere qualche implicazione pratica, è la relazione significativa tra dose somministrata e riduzione della durata della diarrea (Figura 2).

Pochi studi considerano invece, nella valutazione dell'efficacia del probiotico, degli indicatori di gravità della diarrea stessa, cioè delle variabili direttamente correlate alla perdita idroelettrolitica e al grado di disidratazione (da cui dipendono, in ultima analisi, le uniche vere preoccupazioni clini-

che). Nell'ovvia impossibilità di valutare l'efficacia dei probiotici sulla mortalità per diarrea, praticamente azzerata nei Paesi ricchi (ma neppure i lavori condotti nei Paesi poveri descrivono tale variabile), sarebbe infatti forse più informativo stimare l'efficacia del prodotto sull'output fecale, come raccomandato dall'OMS per gli studi di terapia della diarrea<sup>4</sup>: un solo studio, recente e condotto in Brasile, prende in considerazione questo parametro, senza riuscire a dimostrare differenze tra placebo e LGG<sup>5</sup>. Relativamente pochi lavori misurano la quantità di soluzione glucosalina di cui ciascun paziente necessita nella fase di reidratazione, oppure la rapidità del recupero ponderale (entrambi considerabili indicatori indiretti del grado di disidratazione) senza peraltro evidenziare alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi trattati con probiotico e i gruppi di controllo, neppure quando sia stata collateralmente osservata una riduzione significativa della durata in ore della diarrea. A possibile interpretazione di questa apparente discrepanza (efficacia sulla durata ma non sulla disidratazione), è stato ipotizzato che l'eventuale azione positiva dei probiotici possa iniziare solo quando questi hanno colonizzato l'intestino<sup>5</sup>, quindi con una latenza che lascia scoperta proprio la fase più acuta della malattia; l'unica, come detto, realmente importante sul piano clinico.

Quattro studi su 16 hanno valutato l'efficacia del probiotico nel ridurre la durata della degenza ospedaliera. Non sono state trovate differenze significative tra il gruppo trattato con placebo o con probiotico, tranne che in un ampio lavoro multicentrico condotto dalla Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica (ESPGHAN), in cui il LGG è risultato efficace nel ridurre in misura statisticamente significativa (in media di 22 ore) la durata della degenza nei soli casi di diarrea da Rotavirus<sup>6</sup>.

Allo stesso modo, nessuno dei due lavori<sup>7,8</sup> che hanno studiato l'efficacia dei probiotici nella terapia domiciliare della diarrea acuta prende in considerazione, come variabile di outcome, l'eventuale necessità di ricovero (altro

#### TERAPIA DELLA DIARREA ACUTA\*

| Principio attivo                  | RCT pos | RCT neg | % di impiego |
|-----------------------------------|---------|---------|--------------|
| A (spore)                         | 0       | 0       | 40           |
| B                                 | 5       | 2       | 23           |
| C + D + E + F                     | 0       | 1       | 13           |
| D                                 | 0       | 0       | 5            |
| C + E + D + G + H + I + L + M + N | 0       | 1       | 5            |
| D + F                             | 0       | 0       | 4            |
| D (inattivato) ceppo LB           | 2       | 1       | < 1          |
| N ceppo SF68                      | 1       | 3       | < 1          |
| O                                 | 2       | 0       | < 1          |

A = *B. subtilis*  
 B = *L. casei* subsp. *GG*  
 C = *L. bulgaricus*  
 D = *L. acidophilus*  
 E = *S. thermophilus*  
 F = *Bifidobacterium bifidum*  
 G = *Bifidobacterium brevis*

H = *Bifidobacterium longum*  
 I = *Bifidobacterium infantis*  
 L = *L. plantarum*  
 M = *L. casei*  
 N = *Streptococcus faecium*  
 O = *Saccharomyces boulardii*

\*Letteratura disponibile [numero di trial randomizzati controllati che concludono o meno per una efficacia clinica (da referenza 38)] e utilizzo nel bambino con diarrea acuta ambulatoriale (% dei 116 preparati assunti da 229 bambini con diarrea ambulatoriale; M. Fontana, dati non pubblicati).

Tabella 1

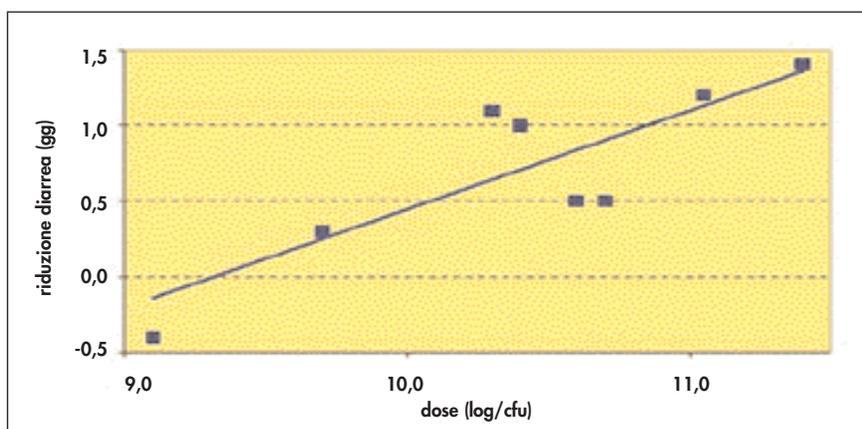


Figura 2. Relazione tra la dose di lattobacilli somministrata nelle prime 48 ore di terapia e riduzione media della durata della diarrea osservata in 8 diversi studi (da referenza 3, modificata).

potenziale indice di gravità della diarrea stessa).

Infine va ricordato come sia stata segnalata la capacità di LGG di ridurre la durata dell'escrezione di Rotavirus dopo diarrea acuta, osservazione che potrebbe essere interessante in contesti di comunità infantili<sup>8</sup>.

La grande maggioranza dei lavori è stata condotta somministrando ceppi batterici vivi e, d'altra parte, la stessa definizione di probiotico implica la capacità di moltiplicarsi e colonizzare l'intestino umano. Tuttavia, il mantenimento della vitalità del ceppo nella confezione commerciale necessita di una serie di cautele nella sua conservazione (ad esempio la refrigerazione) non sempre disponibili, soprattutto nei Paesi poveri.

Da qui l'interesse dei prodotti contenenti ceppi inattivati. Due lavori hanno dimostrato l'efficacia di *L. acidophilus* LB inattivato al calore nel trattamento della diarrea acuta. Pur non essendo disponibili studi comparativi, questa efficacia non sembra molto diversa da quella ottenuta con i ceppi vitali<sup>9,10</sup>. Un altro lavoro, del gruppo della Isolauri, non ha evidenziato differenze nella durata della diarrea in bambini con diarrea da Rotavirus trattati con LGG vitale o inattivato al calore, anche se solo nei primi vi è un consistente aumento delle plasmacellule produttrici di IgA anti-Rotavirus nella fase di convalescenza<sup>11</sup>.

## PREVENZIONE DELLA DIARREA ACUTA (NOSOCOMIALE E DI COMUNITÀ)

La diarrea acuta, soprattutto quella da Rotavirus, è estremamente infettiva. Nei periodi di massima epidemia fino al 30% dei bambini ricoverati in un comune reparto pediatrico può contrarre una diarrea nosocomiale. Al di fuori dell'ospedale la diarrea da Rotavirus ha, nei Paesi poveri, un'elevata frequenza (fino a 10-12 episodi/bambino/anno) e può innescare un circolo vizioso letale tra infezione e malnutrizione. Si comprende quindi l'interesse per un possibile effetto preventivo dei probiotici nei suoi confronti.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni RCT riguardanti l'efficacia dei probiotici nella prevenzione delle gastroenteriti virali in popolazioni ad alto rischio sia in ospedale che a domicilio. Anche in questo caso la notevole eterogeneità clinica e statistica di questi studi preclude la possibilità di ricavare conclusioni univoche. In questi lavori la dose di microrganismi somministrata è stata dell'ordine del miliardo, quindi simile a quella usata negli studi di terapia della diarrea.

Sono disponibili tre studi su pazienti ricoverati per patologie non gastroenterologiche, per complessivi 356 pazienti, di età variabile tra 1 e 36 mesi. Nessuno di questi lavori è stato condotto in Paesi in via di sviluppo. I risultati ottenuti non sono concordanti. Un primo e più vecchio lavoro<sup>12</sup> ha osservato una netta riduzione di incidenza (10% vs 39%;  $p=0,025$ ) di diarrea nosocomiale in pazienti che assumevano una formula supplementata con *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus*. Altri due più recenti studi, tra loro analoghi per probiotico utilizzato (LGG) e disegno dello studio, hanno portato a risultati contrastanti<sup>13,14</sup>. È probabile che la prevenzione della diarrea nosocomiale richieda strategie più robuste (aumento e sensibilizzazione del personale, ripensamento strutturale dei reparti pediatrici, ma soprattutto la riduzione del ricovero del bambino con diarrea acuta) che non la indiscriminata somministrazione di un farmaco.

Un importante lavoro peruviano<sup>15</sup> ha invece valutato l'efficacia del LGG nella prevenzione della diarrea acuta infettiva in una popolazione di bambini malnutriti (204 bambini di età compresa tra i 6 e i 24 mesi), cui il probiotico è stato quotidianamente somministrato per 15 mesi consecutivi. L'efficacia, sebbene statisticamente significativa, sembra però modesta (5,2 episodi/ bambino/anno con LGG contro 6,0 con placebo;  $p=0,03$ ), soprattutto in rapporto al costo di un simile intervento, che è probabilmente al di fuori delle risorse disponibili in un Paese povero.

Un più recente studio finlandese<sup>16</sup> non ha mostrato alcuna riduzione si-

gnificativa del numero di giorni (corretto per l'età) con malattia respiratoria o gastroenterica in un gruppo di 571 bambini sani (1-6 anni) che frequentavano comunità infantili, randomizzati ad assumere, per i 7 mesi invernali, un latte supplementato o meno con LGG.

Un aspetto particolare della prevenzione della diarrea acuta è quello della prevenzione della **diarrea del viaggiatore**. A questo riguardo non sono disponibili studi in età pediatrica. In soggetti adulti è stata evidenziata una riduzione significativa dell'incidenza di diarrea del viaggiatore solo in due dei cinque studi pubblicati; uno di questi impiegava solo LGG e l'altro una miscela di *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* spp *bulgaricus*, *B. bifidum* e *Streptococcus thermophilus*<sup>17,18</sup>.

## PREVENZIONE DELLA DIARREA ASSOCIATA AD ANTIBIOTICI (DAA)

La diarrea è un comune effetto collaterale della terapia antibiotica, soprattutto quando venga usato un farmaco ad ampio spettro. Da qui l'interesse per la sua prevenzione in età pediatrica, in cui sono particolarmente frequenti (anche se non sempre giustificati) i trattamenti antibiotici. Infatti, per quanto usualmente moderata e raramente causa di disidratazione, la DAA è frequente (nel bambino è segnalata fino al 20% dei cicli di trattamento), può occasionalmente portare al ricovero (o al prolungamento della degenza) o più comunemente esitare nell'interruzione prematura della terapia o nella sostituzione (non sempre congrua) del farmaco.

In una recente meta-analisi<sup>19</sup>, condotta su nove RCT in doppio cieco (di cui 4 con *Saccharomyces boulardii* e gli altri con vari ceppi e miscele di *Lactobacillus*), è stata evidenziata una significativa complessiva efficacia nel ridurre la proporzione di pazienti che sviluppano DAA. Solo due di questi nove lavori sono pediatrici: il primo (condotto su soli 38 pazienti utilizzando *L. acidophilus* + *bulgaricus*) non mostra alcuna efficacia, mentre il secondo (condotto con LGG su 188 bambini trattati

per lo più con amoxicillina o amoxicillina/clavulanato) mostra una riduzione significativa (8% contro 26%) dell'incidenza di DAA (peraltro definita con una certa "larghezza": almeno 2 scariche liquide o molli in 2 giorni anche non consecutivi).

Questi risultati sono confermati da un terzo lavoro<sup>20</sup>, non compreso nella meta-analisi citata, con una definizione più "tradizionale" di diarrea (almeno 3 scariche liquide per almeno 2 giorni consecutivi): 5% di DAA con LGG contro 16% con placebo, peraltro con una quota elevata (29%) di pazienti persi al follow-up.

Un elemento comune a questi lavori è l'assoluta banalità della diarrea, anche nei gruppi con placebo, che in nessun caso ha condizionato una modificazione della terapia antibiotica. Questa banalità fa sì che anche l'efficacia della somministrazione di probiotici, che pure è concettualmente una risposta adeguata al sovvertimento della flora microbica intestinale che inevitabilmente qualsiasi antibiotico provoca, appaia piuttosto modesta. Nell'editoriale che accompagna uno dei lavori citati si osserva infatti che questa efficacia si riduce a far risparmiare "un giorno di 2 scariche liquide su un periodo di 10 giorni"; viene inoltre ricordato che l'impatto di questa riduzione sull'assenza dei genitori dal lavoro, sul minor rischio di ospedalizzazione e sulla compliance alla terapia antibiotica rimane speculativo finché non verrà fatto uno studio che valuti specificamente questi aspetti<sup>21</sup>.

Un sottogruppo particolare della DAA è quello causato da *Clostridium difficile*, responsabile di circa un terzo delle DAA e praticamente di tutti i casi di colite pseudomembranosa (evento peraltro molto raro in età pediatrica), la cui eradicazione può occasionalmente risultare difficoltosa. Va d'altra parte ricordato che il ruolo di questo patogeno nella DAA pediatrica è piuttosto incerto<sup>22</sup>. Sia in adulti che in bambini vi sono segnalazioni di casi isolati che suggeriscono che la somministrazione di LGG possa essere di aiuto nell'interrompere la frequente recidività dell'infezione da *C. difficile*. Mancano

peraltro trial pediatrici randomizzati e controllati con placebo. Fino a oggi è stato infatti condotto un unico studio in doppio cieco circa l'efficacia del LGG in una popolazione adulta con diarrea da *C. difficile*<sup>23</sup>.

Più consistenti sono le dimostrazioni di efficacia, nei confronti di *C. difficile*, del lievito *Saccharomyces boulardii*, soprattutto in pazienti adulti e soprattutto in soggetti a rischio (pazienti in terapia intensiva, anziani istituzionalizzati ecc.). Nel bambino è riportata una serie di 19 pazienti (2 mesi - 11 anni) trattati con successo con questo microorganismo<sup>24</sup>.

#### **ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE DEL NEONATO (NEC)**

Date le proprietà dimostrate in vitro e nell'animale per alcuni probiotici, è stata supposta una loro possibile efficacia nella prevenzione della NEC nei neonati prematuri. Anche in questo caso esistono pochissimi studi clinici randomizzati, e i pochi pubblicati evidenziano risultati contrastanti.

Un primo studio<sup>25</sup> è stato condotto in una popolazione di 1237 neonati colombiani a rischio. I risultati sono stati comparati con quanto rilevato in una popolazione analoga di 1282 pazienti, ricoverati nella stessa struttura l'anno precedente. È stata evidenziata l'efficacia della supplementazione quotidiana di LGG e *Bifidobacterium bifidum* (2 x 10<sup>9</sup> cfu) nel ridurre di oltre il 50% l'incidenza di NEC (p<0,0002) e la mortalità ad essa collegata (p<0,005).

In un secondo studio in doppio cieco<sup>26</sup>, in cui è stato somministrato il solo LGG (10<sup>9</sup> cfu/die) per una settimana a 508 neonati ad alto rischio di NEC (età gestazionale < 33 settimane e/o peso neonatale < 1500 g), pur osservandosi una riduzione dell'incidenza (1,4 vs 2,7%), questa differenza non raggiungeva la significatività statistica. Va comunque ricordato che, trattandosi di una complicanza rara, solo gli studi che comprendano un elevato numero di pazienti a rischio possono avere la potenza necessaria a dimostrare l'efficacia di un qualsiasi intervento preventivo.

#### **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)**

Si tratta di malattie croniche e spesso invalidanti, in cui i trattamenti attualmente disponibili, oltre a essere di efficacia limitata sono gravati da notevoli effetti collaterali; si comprende quindi come rappresentino certamente il campo in cui i probiotici potrebbero realmente "fare la differenza".

Senza volerci addentrare in dettagli, ricordiamo come siano sempre più numerose le osservazioni cliniche e sperimentali di un ruolo della "normale" microflora intestinale nella patogenesi delle MICI, da cui la speranza di poter utilizzare i probiotici per modificare in modo favorevole al paziente la composizione della microflora.

La letteratura attualmente disponibile è pressoché esclusivamente sull'adulto, e su un sottogruppo particolare di pazienti, cioè quelli in cui, dopo un intervento demolitivo (per lo più una colectomia totale), viene confezionata, utilizzando l'ileo, una sacca che viene abboccata all'ano e che ha lo scopo di migliorare la continenza fecale, surrogando in qualche modo l'ampolla rettale asportata. Purtroppo tale sacca ("pouch" in inglese) va incontro frequentemente a una infiammazione cronica (italianizzata con il termine di "pouchite") difficilmente controllabile.

Nell'adulto vi sono almeno due lavori che dimostrano l'efficacia di una miscela di microrganismi, denominata VLS#3 (4 ceppi di Lattobacilli, 3 di Bifidobatteri, e uno di *Streptococcus*, per un totale di oltre 10<sup>12</sup> cfu) nel ridurre l'incidenza e le recidive di pouchite. Un altro lavoro ha invece utilizzato LGG, senza però evidenza di efficacia; va peraltro osservato che solo il 40% dei pazienti trattati è risultato essere effettivamente colonizzato da LGG.

In pazienti adulti affetti da colite ulcerosa due lavori hanno complessivamente studiato un totale di 240 pazienti, trattati con un ceppo non patogeno di *E. coli*, ed entrambi gli studi concludono che l'efficacia del microorganismo nel mantenere la remissione clinica è sovrapponibile a quella ottenuta con mesalazina. Vi è inoltre uno studio pilota in cui viene evidenziata la poten-

ziale efficacia di *Saccharomyces boulardii* nel mantenere tale remissione.

Altrettanto esigui sono gli RCT in doppio cieco circa l'efficacia dei probiotici in pazienti con malattia di Crohn. Alcuni studi pilota o non randomizzati sembrano suggerire l'efficacia dei probiotici (VLS#3, *Saccharomyces boulardii*, *E. coli*) nel ridurre l'attività clinica della malattia e l'incidenza di recidive dopo resezione chirurgica. Nell'unico studio pubblicato randomizzato in doppio cieco<sup>27</sup>, questi dati preliminari non sono però stati confermati. In questo lavoro è stata studiata l'efficacia di LGG, supplementato (10<sup>9</sup> cfu/die) a 45 pazienti (età compresa tra 22 e 71 anni), nel prevenire le recidive dopo resezioni intestinali e nel ridurre la severità endoscopica delle lesioni stesse, senza evidenza di differenze tra il gruppo di controllo e il gruppo trattato con probiotico.

Per quanto riguarda infine l'età pediatrica, è stato condotto un unico studio aperto<sup>28</sup> che ha suggerito l'efficacia di LGG nel ridurre la permeabilità intestinale e l'attività di malattia, quando somministrato (10<sup>10</sup> cfu/die) per 6 mesi a 4 ragazzi (di età compresa tra 10 e 18 anni) con morbo di Crohn lieve o moderato in fase attiva.

Allo stato attuale, anche se esistono ragionevoli e attraenti basi scientifiche a sostegno dell'efficacia dei probiotici nelle MICI, sembra ancora troppo presto raccomandarne l'uso routinario; per quanto, infatti, i risultati fino ad oggi ottenuti siano interessanti, sono tuttavia necessari ulteriori trial clinici che ne confermino la reale efficacia e definiscano dosaggi, frequenza di somministrazione, durata del trattamento ed eventuale necessità di associazione di più ceppi.

### EFFETTI COLLATERALI INDESIDERATI

I probiotici hanno una lunga storia di uso sicuro, e molti sono considerati privi di alcun potenziale effetto nocivo. Tuttavia, anche perché hanno un regime di vendita al pubblico meno controllato di quello del farmaco, è importante conoscere gli effetti indesiderati potenzialmente connessi al loro impiego.

Vi sono rare e isolate segnalazioni di casi di fungemia in pazienti severamente compromessi, portatori di un accesso venoso a permanenza, che ricevevano una terapia antibiotica ad ampio spettro associata a *Saccharomyces boulardii*. La somministrazione di questo lievito non è stata associata a nessun altro effetto collaterale; esso è stato anzi somministrato a più di 40 pazienti adulti con AIDS conclamato, senza nessun serio effetto collaterale<sup>29,30</sup>.

Ancora più sicuri sembrano essere i lattobacilli. In letteratura sono riportati circa 7 casi di batteriemia da lattobacilli (di cui 5 in pazienti con grave immunodepressione). La revisione di 9229 emocolture positive osservate in Finlandia nell'arco di 3 anni ne ha identificate solo 20 da lattobacilli<sup>31</sup>. In nessuno di questi casi era però coinvolto uno dei ceppi commercialmente usati in terapia o come additivo alimentare. Recentemente è stato riportato anche il caso di un ascesso epatico causato da un ceppo di *L. casei*, indistinguibile da LGG<sup>32</sup>.

Ben diverso è il caso degli enterococchi (*Enterococcus faecalis* e *faecium*, streptococchi di gruppo D). Gli enterococchi sono noti per dare sepsi nei prematuri. Sono inoltre state descritte due epidemie nosocomiali dovute a *E. faecium* vancomicina-resistente in pazienti oncologici<sup>33,34</sup> con una mortalità del 73%.

Per quanto l'incidenza di questi eventi rimanga estremamente bassa e nonostante nella maggior parte di queste infezioni esistano delle sottostanti condizioni predisponenti, sembra altamente imprudente l'inserimento degli enterococchi all'interno di prodotti destinati ad essere utilizzati su larghissima scala, quasi al di fuori del controllo medico e magari su indicazioni labili. In genere bisogna ricordare che la patogenicità o meno di un qualsiasi microrganismo dipende certamente dalle sue caratteristiche intrinseche (quindi bisogna usare quello/i con il miglior profilo di sicurezza), ma anche dalle caratteristiche dell'ospite (differenti pazienti richiedono differente attenzione) nonché dalla carica somministrata (usare, come per qualsiasi farmaco, la minima quantità dimostrata efficace).

Un ulteriore motivo di riflessione è il rischio potenziale di trasferire la resistenza agli antibiotici (di cui gran parte dei probiotici sono portatori) a germi patogeni. Data la diffusione sempre maggiore dei probiotici, questa possibilità potrebbe avere un effetto devastante sul problema, già oggi grave, dell'aumento delle resistenze; particolarmente temibile potrebbe essere la diffusione della resistenza alla vancomicina tra gli stafilococchi (la vancomicina è oggi circa l'unico antibiotico efficace nelle infezioni da *S. aureus* meticillino-resistente).

Da questo punto di vista, la situazione sembra molto rassicurante per i lattobacilli, nei quali la resistenza agli antibiotici è codificata nel cromosoma e di cui è quindi praticamente impossibile il trasferimento. Di nuovo, è invece più preoccupante per gli enterococchi, in cui la resistenza è codificata nel plasmide, e quindi molto più facilmente trasmissibile.

In generale, quello del trasferimento di materiale genico sembra essere un punto che ha ricevuto relativamente poca attenzione negli studi sui probiotici.

### QUALCHE DUBBIO

Con i probiotici non "basta la parola". È piuttosto inquietante che un gruppo di microbiologi inglesi che nel 1996 ha analizzato 13 probiotici in vendita ("over-the-counter", cioè senza prescrizione medica) in Gran Bretagna abbia scoperto che solo per due di essi il contenuto corrispondeva, come ceppi e come numero, a quanto dichiarato in etichetta. In tutti gli altri mancavano alcuni dei ceppi dichiarati, o erano in numero minore (fino a meno di un decimo del dichiarato), o erano presenti specie non dichiarate<sup>35</sup>.

Tre anni dopo lo stesso gruppo ha allargato l'indagine a 44 prodotti (tra cui 15 alimenti tipo yoghurt) con lo stesso sconcertante risultato; va peraltro detto che l'analisi di 8 prodotti venduti nell'Europa continentale su prescrizione medica mostrava una affidabilità molto maggiore<sup>36</sup>.

Da ultimo, un altro gruppo, questa volta italo-inglese, ha analizzato due

preparati che dichiaravano di contenere *B. subtilis* senza che la caratterizzazione fisiologica e genetica del contenuto potesse confermare l'effettiva presenza di questo microrganismo<sup>37</sup>.

## CONCLUSIONI

La notevole mole di ricerca prodotta sui probiotici ha aperto prospettive molto interessanti in numerosi settori della medicina; soprattutto importanti sembrano le acquisizioni sui rapporti tra microflora intestinale e ospite<sup>38</sup>.

I reali vantaggi clinici connessi al loro utilizzo sono tuttavia ancora relativamente poco definiti. È essenziale che si producano studi di qualità, possibilmente finanziariamente indipendenti dai produttori, che identifichino con chiarezza ceppi, dosaggi e indicazioni cliniche. In attesa di lavori "di qualità" sarebbe opportuno limitare la comparsa a getto continuo di lavori di commento che, partendo dagli innegabili risultati ottenuti in laboratorio, facciano balenare risultati clinici al

momento non dimostrati.

La terapia della diarrea acuta, ad onta del fatto di essere il campo che ha visto la più consistente pressione commerciale, è probabilmente l'indicazione in cui i probiotici attuali sembrano avere il minor interesse, sia per la mancanza di efficacia nella fase più acuta della malattia sia per la banalità della patologia nei Paesi industrializzati, cui fa da contraltare l'impraticità del loro impiego dove la patologia non è banale, cioè nei Paesi poveri.

I campi in cui i probiotici potrebbero fornire un contributo più sostanziale sembrano oggi essere quello della prevenzione della diarrea da antibiotici (dove però questa sia un problema reale, ad esempio nell'anziano o nel paziente critico che riceve cicli prolungati di più antibiotici) ma soprattutto quello delle MICI, dove la manipolazione della flora microbica residente potrebbe portare a consistenti vantaggi clinici.

In generale, appare fondamentale la caratterizzazione dei singoli ceppi (forse addirittura con l'abbandono del ter-

mine generale, e generico, di "probiotico"). In particolare, poiché, come si è visto, già oggi esistono cospicue differenze nella documentazione disponibile per i diversi prodotti, il pediatra deve imparare a valutarle criticamente per scegliere di volta in volta il prodotto con maggiori evidenze di efficacia nella singola situazione clinica, come peraltro andrebbe fatto per qualsiasi farmaco.

## Bibliografia

1. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991;32:439-42.
2. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S17-S25.
3. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-684.
4. WHO. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. Geneva, Switzerland: WHO, 1990.
5. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TCM, Mattos AP, et al. Limitations of probiotic therapy in acute,

P

**MESSAGGI CHIAVE**

□ I probiotici sono "supplementi alimentari costituiti da microrganismi vivi che influiscono positivamente sull'ospite migliorandone l'equilibrio microbico".

□ Studi in vitro e sull'animale hanno dimostrato numerose influenze positive da parte di molti ceppi microbici (stimolazione di risposte immunitarie specifiche e non specifiche, adesività di patogeni alla mucosa intestinale e di altri epiteli, trasformazione di proteine eterologhe in peptoni tollerogeni): dalla revisione della letteratura risulta che le sperimentazioni cliniche controllate ne hanno confermato la trasferibilità all'uomo, ma con effetti a basso rapporto costi/benefici.

□ I ceppi batterici oggetto di sperimentazioni (*L. rhamnosus* ceppo GG, *L. acidophilus* LB, *L. reuteri*, *S. thermophilus lactis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. boulardii*) sono molto meno numerosi rispetto a quelli disponibili sul mercato.

□ L'effetto sulla durata della diarrea è significativo in 11 RCT su 16, ed è in media di 17 ore, mentre mancano dati su outcome più importanti (ospedalizzazione, disidratazione, output fecale).

□ La prevenzione della diarrea nosocomiale e di comunità nei pazienti ad alto rischio ha dato in 5 RCT risultati controversi contro alti costi.

□ La prevenzione della diarrea da antibiotici e dell'infezione da *C. difficile* è meglio documentata, specie per *L. boulardii* e LGG, ma l'effetto è clinicamente poco interessante.

□ Un largo studio non controllato ha dimostrato l'efficacia di LGG e di *Bifidobacterium bifidum* nella riduzione (di oltre il 50%) dell'incidenza della NEC nei neonati ad alto rischio.

□ Sperimentazioni, specie nell'adulto, con protocolli diversi hanno prodotto risultati diversi, alcuni nettamente significativi, altri negativi, sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:112-5.

6. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter european trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.

7. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:417-9.

8. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:516-9.

9. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:68-72.

10. Bouloche J, Mouterde O, Mallet E. Traitement des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant. Etude contrôlée de l'activité antidiarrhéique de *L. acidophilus* tués (souche LB) contre un placebo et un médicament de référence (loperamide). *Ann Pédiatr* 1994;41:457-63.

11. Kaila M, Isolauri E, Saxelin M, et al. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute Rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child* 1995;72:51-3.

12. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.

13. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.

14. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, et al. Effect of *Lactobacillus* GG and breast-feeding in the prevention of Rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:527-31.

15. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134:15-20.

16. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1-5.

17. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrhea preventive. *J Travel Med* 1997;4: 41-3.

18. Black FT, Anderson PL, Orskov J, Gaarslev K, Laulund S. Prophylactic efficacy of *Lactobacilli* on traveler's diarrhea. *Travel Med* 1989;7:333-5.

19. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361-6.

20. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.

21. Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999;135:535-7.

22. Elstner CI, Lindsay AN, Book LS, et al. Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:364-6.

23. Pochapin MB, Oltikar A, Pringe-Smith R, Schreiber C. A prospective randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG in combination with standard antibiotics for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1697.

24. Buts JP, Corthier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile*-as-

sociated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:419-25.

25. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999;3:197-202.

26. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103-8.

27. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's Disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002;51:405-9.

28. Gupta P, Andrew H, Kirschnner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:453-7.

29. Saint-Marc T, Blehaut H, Musial Ch, Touraine JL. Diarrhoea in Zusammenhang mit AIDS (doppelblindstudie mit *Saccharomyces boulardii*). *Sem Hopitaux*, Paris 1995;71:735-41.

30. Saint-Marc T, Rossello-Prats L, Touraine JL. Efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement des diarrhées du SIDA. *Ann Med Interne*, Paris 1991;142:64-5.

31. Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. *Lactobacilli* and bacteremia in Southern Finland, 1989-1992. *Clin Infect Dis* 1996;22: 564-6.

32. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999;28:1159-60.

33. Edmond MB, Ober JF, Weibaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-33.

34. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1148-53.

35. Hamilton-Miller JMT, Shah S, Smith CT. "Probiotic" remedies are not what they seem. *BMJ* 1996;312:55-6.

36. Hamilton-Miller JM, Shah S, Winkler JT. Public health issues arising from microbiological and labelling quality of foods and supplements containing probiotic micro-organisms. *Public Health Nutr* 1999;2: 223-9.

37. Green DH, Wakeley PR, Page A, et al. Characterization of two *Bacterillus* probiotics. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4288-91.

38. Marchand J, Vandenplas Y. Micro-organisms administered in the benefit of the host: myths and facts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1077-88.

