

# Complicanze intestinali correlate alla terapia antibiotica: prevenzione & trattamento con probiotici

Marta Di Pasquale, Francesco Blasi

Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano e Dipartimento di Medicina Interna, UOC Broncopneumologia, UOS Centro Fibrosi Cistica dell'Adulto, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Riassunto

Gli antibiotici sono fra le categorie di farmaci più prescritte e più vendute. La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) rappresenta una comune complicanza delle terapie antibiotiche, sia negli adulti che nei bambini. L'AAD si verifica a causa di un meccanismo definito disbiosi, ovvero uno squilibrio tra la flora microbica "protettiva" e quella "dannosa", con conseguenti alterazioni qualitative, quantitative e metaboliche della stessa. I probiotici, favorendo il ri-equilibrio della flora microbica intestinale, vengono comunemente utilizzati nell'ambito di numerosi disturbi gastrointestinali, specialmente nella diarrea acuta e nell'AAD. L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo. *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Saccharomyces boulardii* sono ceppi probiotici documentati, efficaci e sicuri. Linee guida e raccomandazioni internazionali raccomandano specificamente *S. boulardii* e *L. rhamnosus* GG nella prevenzione dell'AAD in adulti e bambini. Un approccio innovativo consiste nel combinare entrambi i ceppi; studi in vitro hanno recentemente dimostrato che i due ceppi possono crescere insieme, con un effetto sinergico che consente di amplificare l'effetto antipatogeno e antitossinico di entrambi e di ristabilire la normale funzionalità del microbiota intestinale.

## Introduzione

Il corpo umano ospita miliardi di microrganismi che nel loro insieme sono definiti microbiota. Il 70% del microbiota si trova nel colon, a stretto contatto con la mucosa intestinale. Il microbiota svolge una funzione protettiva, in quanto favorisce la maturazione e lo sviluppo del sistema immunitario a livello della mucosa intestinale e contribuisce a mantenere integra la barriera che impedisce a microbi e agenti patogeni di infettare l'organismo.

Inoltre il microbiota ha proprietà metaboliche, ovvero sintetizza alcune vitamine, fermenta le fibre e produce acidi grassi utili all'assorbimento delle sostanze nutritive e soprattutto acido lattico, contribuendo al

mantenimento di un ambiente favorevole alle specie batteriche benefiche<sup>1</sup>.

Gli antibiotici sono fra le categorie di farmaci più prescritte e più vendute, in particolare dal medico di medicina generale. Il consumo di antibiotici nel mondo è cresciuto per anni e continua a crescere. L'elevato uso aumenta l'incidenza di effetti indesiderati e l'uso improprio da cui può derivare lo sviluppo di antibiotico-resistenza<sup>2</sup>.

La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) è un effetto collaterale comune degli antibiotici che può comparire in tutte le popolazioni fino al 40% dei casi, sia nei pazienti ambulatoriali che ospedalizzati<sup>1</sup>.

L'alterazione del microbiota intestinale è la principale causa di AAD. I probiotici sono ben documentati nei disturbi gastrointe-

stinali, specialmente nella diarrea acuta e nella prevenzione dell'AAD<sup>3</sup>.

## Utilizzo degli antibiotici nella pratica comune

Il consumo di antibiotici in Italia è in costante aumento: nel 2019 è risultato pari a 21,4 DDD/1000 abitanti die (superiore alla media europea), la maggior parte erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del medico di medicina generale o del pediatra<sup>2,4</sup>.

Il consumo maggiore di antibiotici si osserva nei mesi invernali, correlato con i picchi di sindromi influenzali e nelle fasce di età estreme (nei primi 4 anni e dopo i 75 anni,

## Conflitto di interessi

Marta Di Pasquale e Francesco Blasi dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Di Pasquale M, Blasi F. Complicanze intestinali correlate alla terapia antibiotica: prevenzione & trattamento con probiotici. Rivista SIMG 2021;28(1):48-53.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

con una prevalenza di circa il 60% nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni).

Un uso più attento degli antibiotici si osserva nelle aree di maggior utilizzo.

Secondo i dati nazionali, in Italia circa il 40% della popolazione pediatrica ha eseguito almeno un ciclo di terapia antibiotica, raggiungendo il 50% nel primo anno di età. Gli antibiotici più frequentemente prescritti sono le penicilline con e senza inibitori delle beta-lattamasi, seguite dai macrolidi e cefalosporine. L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è la più prescritta sia in regime ambulatoriale che ospedaliero.

Negli adulti, oltre alle sopracitate molecole, si aggiungono i fluorochinoloni, che risultano maggiormente prescritti e consumati nelle donne con età compresa tra i 20 e 59 anni e negli anziani con età  $\geq$  75 anni, dove arrivano a più del 20%.

## Il rischio di diarrea durante l'utilizzo di terapie antibiotiche

### Definizione

La diarrea associata agli antibiotici (AAD) è definita dalla presenza di almeno 3 scariche di feci molli o liquide al giorno per almeno 24 ore, durante un trattamento antibiotico o nei 2 mesi successivi alla sua interruzione e che non può essere spiegata da altre cause<sup>3</sup>.

Fondamentalmente, qualsiasi antibiotico può favorire l'insorgenza di AAD. Il rischio è maggiore con l'uso di penicilline ad ampio spettro come aminopenicilline con o senza clavulanato, cefalosporine, clindamicina, fluorochinoloni come ciprofloxacina e levofloxacina, e in generale con qualsiasi antibiotico che sia attivo contro gli anaerobi. In ogni caso, quasi ogni antibiotico orale o per via endovenosa può causare AAD<sup>3</sup>. Questa associazione non si traduce sempre in una reazione avversa immediata all'antibiotico in uso, perché AAD può verificarsi anche dopo qualche settimana e perfino dopo qualche mese dall'assunzione dell'antibiotico<sup>3</sup>. In quest'ultimo caso, è necessaria cautela nella diagnosi differenziale tra AAD e una gastroenterite infettiva.

### Epidemiologia

L'epidemiologia cambia in funzione della classe di antibiotici (l'incidenza è maggiore in chi utilizza penicilline, cefalosporine e macrolidi), dell'età (maggior rischio < 6 anni e > 65 anni), dello stato di salute ed eventuale ospedalizzazione.

Nella popolazione pediatrica, solitamente la prevalenza varia tra il 5% e il 30%, ma eccezionalmente è arrivata fino all'80% nei bambini molto piccoli in regime di ricovero. Tra gli adulti la prevalenza varia tra il 5% e il 70%, la percentuale maggiore si evidenzia nei pazienti ricoverati<sup>5</sup>.

I fattori di rischio per lo sviluppo di AAD sono elencati nella Tabella I, e sono legati sia a fattori associati all'ospite sia a fattori legati alla terapia antibiotica stessa.

### Patogenesi

La diarrea associata agli antibiotici si verifica a causa di un meccanismo definito disbiosi. Fino al 100% dei pazienti sono a rischio di disbiosi a seguito di antibiotico-terapia.

La disbiosi rappresenta lo squilibrio tra la flora microbica "protettiva" e quella "dannosa", determinando uno stato infiammatorio intestinale. La flora intestinale viene alterata sia a livello qualitativo che quantitativo che a livello della sua attività metabolica e distribuzione locale<sup>1</sup>.

L'insorgenza della disbiosi può essere favorita dalla presenza di fattori genetici che possono alterare la barriera intestinale, causando la crescita smisurata di batteri patogeni. La traslocazione dei batteri pato-

geni o dei loro prodotti crea un'attivazione immunitaria dell'ospite con produzione di citochine pro-infiammatorie. Nei casi più gravi o protratti, l'infiammazione diventa cronica e porta alla distruzione dei tessuti<sup>6</sup>.

### Clinica e diagnosi

La presentazione clinica di AAD varia da una diarrea di grado lieve a un quadro di colite fino alla colite pseudomembranosa fulminante. Queste ultime due condizioni si manifestano con dolore addominale, febbre e diarrea ematica.

Solitamente, nessun patogeno viene identificato. Nelle forme più gravi però, e in un numero sempre maggiore di pazienti con patologie croniche come malattie infiammatorie intestinali, fibrosi cistica e tumori, spesso il *Clostridium difficile* viene identificato come agente patogeno<sup>5</sup>.

### Prognosi

La disbiosi associata ad antibiotici è un fenomeno che può durare fino a 6 mesi<sup>6</sup>. Le conseguenze più comuni legate alla disbiosi consistono in disturbi digestivi e diarrea associata all'uso di antibiotici. AAD solitamente si auto-risolve, nei casi più gravi invece la disbiosi può causare infezione da *C. difficile* e colite pseudo-membranosa, colite emorragica da *Klebsiella oxytoca* e la sindrome dell'intestino irritabile. Le complicanze della disbiosi possono essere più frequenti e gravi nei soggetti fragili e/o con plurime comorbidità, aumentando il rischio di prolungata ospedalizzazione<sup>5,7</sup>.

Inoltre, le suddette complicanze compor-

## TABELLA I.

### Fattori di rischio per diarrea associata agli antibiotici (AAD).

Stato ospite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età inferiore ai 6 anni</li> <li>• Sesso femminile</li> <li>• Gravità di presentazione della malattia</li> <li>• Ospedalizzazione</li> <li>• Malattie intestinali</li> <li>• Terapia immunosoppressiva</li> <li>• Precedenti episodi di AAD</li> </ul>
Terapia antibiotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso di antibiotici a largo spettro</li> <li>• Uso di antibiotici a elevata escrezione biliare</li> <li>• Ciclo di terapia antibiotica di lunga durata</li> <li>• Cicli ripetuti di terapia antibiotica</li> <li>• Terapia antibiotica in combinazione</li> </ul>

tano una maggiore prescrizione di esami diagnostici e di terapie e prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumento della spesa sanitaria <sup>7</sup>.

Infine, la comparsa di sintomi gastrointestinali legati all'utilizzo degli antibiotici porta i pazienti a interrompere le cure precocemente o a utilizzarli con posologia errata, favorendo l'insorgenza di antibiotico-resistenza.

### Possibilità terapeutiche: i probiotici

Le possibilità terapeutiche più efficaci consistono nell'uso dei probiotici durante o dopo il ciclo di terapia antibiotica, favorendo il ri-equilibrio della flora intestinale. I probiotici sono microrganismi vivi che somministrati nella quantità adeguata conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite <sup>8</sup>.

Un ceppo probiotico è identificato da genere, specie, sottospecie e codice alfa numerico che identifica uno specifico ceppo. In base alle linee guida WHO/FAO, i produttori di probiotici dovrebbero registrare il ceppo in una banca dati internazionale <sup>9</sup>.

Diversi studi clinici randomizzati controllati nell'uomo hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel ridurre il rischio di AAD nella popolazione generale, soprattutto negli adulti. Una metanalisi del 2012 ha estrapolato dei dati da 63 studi randomizzati controllati condotti su quasi 12000 partecipanti e ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'insorgenza di AAD nei pazienti che hanno assunto probiotici in confronto al gruppo dei controlli (rischio relativo, RR: 0,58; 95% intervallo di confidenza, IC: 0,50-0,68). L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo <sup>10</sup>.

I probiotici devono essere attivi e vitali a livello intestinale e in quantità tale da causare gli effetti benefici. Per ottenere questo devono sopravvivere al passaggio nel tratto gastrointestinale: devono quindi possedere caratteristiche che li rendano resistenti ai succhi gastrici, agli enzimi intestinali e ai sali biliari. Successivamente devono aderire alle cellule epiteliali della mucosa intestinale e colonizzarla.

Inoltre devono essere resistenti agli antibiotici per poter rimanere vivi ed efficaci.

I probiotici devono avere un profilo di sicurezza molto elevato, non devono possede-

re nessuna patogenicità e/o virulenza ed essere privi di geni portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile.

Numerose sono le condizioni gastrointestinali, sia acute che croniche, in cui vi sono evidenze scientifiche di un beneficio legato all'utilizzo di probiotici, vedi Tabella II. Tuttavia le evidenze sono disponibili solo per alcuni ceppi e non possono essere estese ad altri ceppi o miscele di probiotici non specificamente testati in studi clinici.

Tra i ceppi probiotici più conosciuti e utilizzati vi sono *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus rhamnosus* GG, vedi Figura 1a e 1b. Sono anche i ceppi probiotici più caratterizzati, documentati, efficaci e sicuri. Sia le linee guida mondiali del 2017 che quelle europee del 2016 raccomandano l'utilizzo di questi probiotici nella prevenzione della diarrea associata agli antibiotici <sup>9,11</sup>. *Saccharomyces cerevisiae* variante *boulardii* o *S. boulardii* è un fungo unicellulare, globulare, ellissoidale, capace di fermentare le materie organiche animali o vegetali, appartenente alla famiglia dei lieviti Saccaromiceti. *S. boulardii* cresce a una

temperatura di 37°C, è in grado di moltiplicarsi attraverso il germoglio multipolare ("multipolar budding"), ed è l'unico lievito utilizzato come probiotico <sup>12</sup>. Essendo un lievito, è naturalmente resistente a tutti gli antibiotici.

È stato isolato nel 1923 dal microbiologo francese Henry Boulard in Indocina dal litchi, e successivamente registrato nella *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (CNCM).

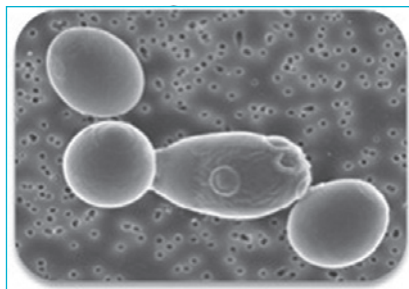
*S. boulardii* è ben caratterizzato da metodi genetici e nella forma liofilizzata è in grado di sopravvivere a condizioni fisiologiche gastrointestinali resistendo all'acidità gastrica, alla proteolisi e agli acidi biliari. Tramite questi meccanismi può raggiungere un'alta concentrazione nel tratto gastrointestinale e rimanere in una forma attiva. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che dopo somministrazione orale, *S. boulardii* liofilizzato raggiunge il colon (organo bersaglio) vivo e vitale senza essere assorbito, ha un'emivita di 6 ore, le concentrazioni *steady state* vengono raggiunte entro 3 giorni, la massima concentrazione fecale viene raggiunta dopo 36-60 ore e infine il lievito viene eliminato dalle feci entro 2-5 giorni dopo l'interruzione <sup>13</sup>.

*S. boulardii* possiede diversi meccanismi d'azione. A livello del lume intestinale ha un effetto antitossinico tramite la produzione di enzimi anti tossine A e B di *C. difficile* e anti tossine *V. cholerae*, un'attività antimicrobica tramite il mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale (*tight junctions*) e la riduzione della crescita e adesione di batteri e miceti. Inoltre ha la capacità di modulazione del sistema immunitario locale incrementando la sintesi di immunoglobuline (IgA, IgM, IgG) e dei macrofagi.

È in grado di svolgere un'azione trofica tramite proprietà antisecretorie incrementando la sintesi di saccaridasi in caso di diarrea e un'attività metabolica incrementando la biosintesi di acidi grassi a catena corta, che favoriscono assorbimento di acqua ed elettroliti.

Infine, a livello della mucosa, modula l'infiammazione intestinale riducendo la produzione di NFκB e citochine proinfiammatorie (IL-8, IL-6) e incrementando la produzione di citochine antinfiammatorie <sup>13</sup>.

**FIGURA 1A.**  
*Saccharomyces boulardii*.



**FIGURA 1B.**  
*Lactobacillus rhamnosus*.



Diverse evidenze scientifiche raccomandano *S. boulardii* in molte patologie gastroenteriche, soprattutto acute come gastroenteriti e diarrea associata all'uso di antibiotici. In particolare una metanalisi del 2015 evidenzia come *S. boulardii* riduca il rischio di AAD in bambini trattati con antibiotici per comuni infezioni e in pazienti trattati con antibiotici come parte della triplice terapia di eradicazione dell'infezione da *H. pylori*<sup>14</sup>. Un'altra metanalisi precedente condotta su popolazione adulta ha mostrato una significativa efficacia terapeutica di *S. boulardii* nella prevenzione dell'AAD (RR = 0,47, 95% IC: 0,35-0,63, p < 0,001), raccomandandone l'utilizzo negli adulti nella prevenzione dell'AAD. Inoltre, *S. boulardii* ha mostrato risultati promettenti nella prevenzione delle recidive delle infezioni da *C. difficile*<sup>13</sup>.

L'efficacia e sicurezza di *S. boulardii* nella prevenzione della diarrea indotta da antibiotici (AAD) è stata valutata in più di 4500 pazienti. Linee guida e raccomandazioni internazionali per l'uso di probiotici nella prevenzione di AAD considerano *S. boulardii* come efficace e sicuro sia negli adulti che nei bambini<sup>9,11</sup>.

Le controindicazioni ed effetti collaterali consistono in rari casi di fungemia in alcuni pazienti trattati con *S. boulardii*. Non deve essere assunto da pazienti con catetere venoso centrale (CVC), immunocompromessi o in condizioni critiche, a causa del rischio di fungemia.

*Lactobacillus rhamnosus* è un batterio della famiglia delle *Lactobacillaceae*. I Lactobacilli sono batteri strettamente fermentativi, anaerobici, così chiamati per la proprietà di convertire il lattosio e altri zuccheri (tra cui il ramnosio) in acido lattico mediante fermentazione lattica. Essi sono utilizzati comunemente per la produzione di alimenti fermentati e benefici per la salute umana come probiotici.

*L. rhamnosus* è un componente naturale della microflora intestinale, vaginale e orale. Grazie alla presenza di pili o *fimbriae*, coinvolte nel legame con il muco, ha una forte proprietà di aderire alla mucosa intestinale. *L. rhamnosus* GG è stato per la prima volta isolato in un individuo sano da 2 ricercatori universitari Sherwood Gorbach e Barry Goldin (-> GG) nel 1987, brevettato e regi-

strato all'*American Type Culture Collection* (ATCC).

*Lactobacillus rhamnosus* GG è stato selezionato per le sue qualità di adattamento all'ambiente gastrico e intestinale e probiotiche.

È anch'esso ben caratterizzato da metodi genetici. È in grado di sopravvivere a condizioni fisiologiche gastrointestinali, ovvero di resistere all'acidità gastrica, alla proteolisi e agli acidi biliari<sup>15</sup>.

*L. rhamnosus* GG possiede una forte capacità di aderire alle cellule intestinali e alla mucosa intestinale attraverso i pili. Questa capacità porta a un miglioramento della resistenza alla colonizzazione dei microrganismi patogeni. Una volta adeso, *L. rhamnosus* GG produce biofilm e composti antimicrobici: *lectin-like protein 1* e *2* che hanno azione inibitoria sul biofilm prodotto da agenti patogeni, acido lattico e molecole lattiche non acide che hanno effetto inibitorio sui patogeni. Inoltre è in grado di modulare il sistema immunitario innato e adattativo tramite la produzione di citochine e l'attivazione di fattori per la trascrizione e *Toll like Receptors*, con incremento di IgA e IgM secretorie. *L. rhamnosus* GG agisce anche tramite un'elevata attività anti-patogena secondaria alla produzione di composti antibatterici. In particolare è in grado di produrre fattori solubili benefici per l'intestino, poiché migliorano la sopravvivenza della cripta intestinale, diminuiscono l'apoptosi dell'epitelio intestinale e preservano l'integrità del citoscheletro. Infine, ha un'azione sul microbiota intestinale e nelle persone sane migliora l'adesione di bifidobatteri e dei produttori di butirato<sup>16</sup>.

Inoltre, *L. rhamnosus* GG sopravvive nell'intestino in presenza di antibiotici in condizioni reali<sup>17</sup>.

Vi sono evidenze positive nel trattamento di gastroenterite acuta nei bambini, diarrea associata all'uso di antibiotici, stipsi, malattie infiammatorie intestinali e sintomi gastrointestinali nei bambini. In particolare, *L. rhamnosus* GG è stato valutato nella prevenzione della AAD in più di 1500 adulti e bambini in una metanalisi nel 2015. *L. rhamnosus* GG, aggiunto a terapie antibiotiche per qualsiasi causa, riduce rispetto ai gruppi controllo il rischio di AAD nelle

popolazioni adulte e pediatriche. Nei bambini *L. rhamnosus* GG riduce significativamente il rischio di AAD indipendentemente dal tipo di trattamento antibiotico. Negli adulti solo *L. rhamnosus* GG ha ridotto il rischio di AAD durante terapia antibiotica eradicante per infezione da *H. pylori*<sup>18</sup>.

Non è ancora stato identificato il miglior schema di trattamento. Basandosi sui trial pubblicati, sembra adeguato iniziare l'assunzione di *L. rhamnosus* GG precocemente, preferibilmente contemporaneamente con l'inizio della terapia antibiotica, prima che si modifichi il microbiota intestinale e avvenga la crescita dei patogeni. Inoltre, si raccomanda di continuarne la somministrazione per tutta la durata del ciclo antibiotico. Rimane invece non ancora chiaro per quanto a lungo vada proseguita l'assunzione di *L. rhamnosus* GG dopo la sospensione della terapia antibiotica<sup>18</sup>.

Anche la dose ottimale di *L. rhamnosus* GG rimane ancora non determinata. Nei bambini l'efficacia maggiore (rischio ridotto del 71%) sembra venir raggiunta con la dose massima (1-2 x10<sup>10</sup>) in uno studio, ma la dose non è stata confermata in un altro trial<sup>19</sup>.

Negli adulti, non è stata trovata un'associazione tra l'efficacia e la dose utilizzata. Anzi, sembrerebbe che l'effetto maggiore venga ottenuto con una dose più bassa. L'ideale sarebbe poter identificare la popolazione che maggiormente beneficerebbe dall'assunzione di *L. rhamnosus* GG durante la terapia antibiotica. Ad esempio, i pazienti nelle fasce di età più estreme con patologie molto gravi ricoverati in terapia intensiva devono essere ancora meglio caratterizzati. Inoltre una metanalisi del 2015 ha mostrato che nella popolazione più anziana i probiotici potrebbero non ridurre il rischio di AAD e *C. difficile*<sup>20</sup>.

## Un nuovo probiotico

Alla luce delle evidenze scientifiche, è stato sviluppato un nuovo probiotico, composto dall'associazione tra i due ceppi probiotici più noti e la vitamina C.

In particolare la nuova composizione contiene in ogni bustina 4 miliardi di *S. boulardii* CNCM I-1079, 10 miliardi di *L. rhamnosus*

GG CNCM I-4798 e 30 mg di vitamina C (acido L-ascorbico), quantità corrispondente al 37,5% del *reference intake*.

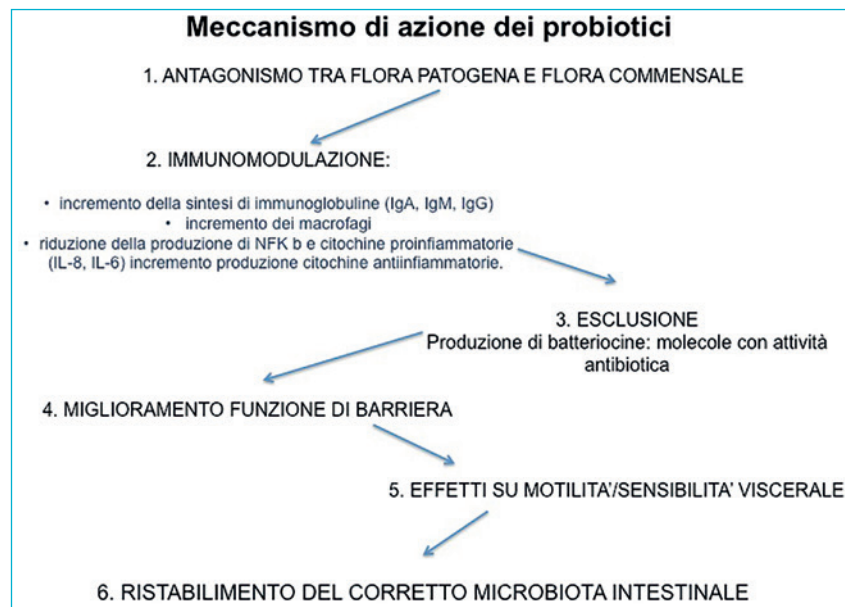
Combinare entrambi i ceppi con le loro modalità d'azione complementari è un approccio nuovo e innovativo nella prevenzione e nel trattamento dell'AAD. Gli studi in vitro sulla combinazione di *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 e *S. boulardii* CNCM I-1079 hanno dimostrato un effetto sinergico in diverse condizioni: assenza di patogeni, con patogeni e con antibioticotera. L'azione dei due ceppi associati è più forte dell'azione della somma di ciascuno dei due ceppi preso separatamente.

Una tecnologia più avanzata (BIO-SUPPORT®) garantisce che il prodotto abbia una durata di vita superiore e una sopravvivenza ottimizzata grazie a una migliore resistenza all'acidità gastrica e alla digestione. Questo avviene tramite la selezione di ceppi naturalmente resistenti all'acidità gastrica e all'aggiunta prima della liofilizzazione di una matrice protettiva costituita da proteine e polisaccaridi. La suddetta tecnologia permette pertanto una sopravvivenza nel tratto gastrointestinale di *S. boulardii* CNCM I-1079 del 97% e *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 dell'88%.

In uno studio del 2019 è stato creato un modello in vitro validato di una situazione di disbiosi con il batterio patogeno *Escherichia coli* enterotossigenico chiamato ETEC, che ha la capacità di produrre tossine batteriche. I risultati hanno indicato che *L. rhamnosus* GG CNCM-4798 e *S. boulardii* CNCM-1079 sono in grado di crescere insieme, e non sono stati osservati effetti antagonisti tra i due ceppi. La co-coltivazione ha mostrato o ha portato al complemento di entrambi i ceppi a livello metabolico, potenziando l'attività anti-patogena e antitossinica. L'attività anti-tossinica è stata dimostrata da una diminuzione della concentrazione di tossine, ovvero da un'inibizione della patogenicità dei batteri ETEC (-64% *S. boulardii* + *L. rhamnosus* GG insieme vs -37% *S. boulardii* da solo e -6% *L. rhamnosus* GG da solo). L'attività anti-patogena corrisponde invece all'attività antibatterica ed è stata dimostrata dalla diminuzione della crescita dei batteri ETEC (-41% *S. boulardii* + *L. rhamnosus* GG insieme vs -27%

## FIGURA 2.

Meccanismo di azione di *S. boulardii* e *L. rhamnosus* GG.



*S. boulardii* da solo e -38% *L. rhamnosus* GG da solo)<sup>21</sup>.

Inoltre, la somministrazione di *S. boulardii* CNCM I-1079 e *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 permette di ristabilire la produzione di acidi grassi a catena corta e dunque di ripristinare l'attività metabolica utile per un microbiota sano, vedi Figura 2.

La vitamina C è una vitamina idrosolubile essenziale e cofattore di molte reazioni biochimiche. La vitamina C può ridurre la maggior parte delle specie reattive attive dell'ossigeno (ROS) e proteggere il corpo dai radicali liberi. La Commissione europea ha autorizzato un claim per la vitamina C: protezione di DNA, proteine e lipidi dal danno ossidativo. L'assunzione giornaliera raccomandata (RDI) di vitamina C in Europa è di 80 mg.

## Conclusioni

La diarrea associata agli antibiotici è un effetto collaterale frequente, sia nei bambini che negli adulti, soprattutto durante l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, antibiotici per via endovenosa o in pazienti con pregressi episodi di AAD, frequenti addominalgie o stipsi. Numerosi studi clinici e metanalisi hanno evidenziato che i probiotici sono un meto-

do efficace di prevenzione dell'insorgenza di AAD, in particolare nei pazienti a rischio. Riducendo l'incidenza di AAD, l'assunzione di probiotici contribuisce inoltre a una migliore aderenza alla prescrizione del ciclo antibiotico con una conseguente minor diffusione di antibiotico-resistenza.

In particolare, è stato recentemente dimostrato in vitro che *L. rhamnosus* GG CNCM I-4798 e *S. boulardii* CNCM I-1079 non solo sono in grado di coesistere nell'ospite senza effetti antagonisti, ma la coesistenza di entrambi i ceppi ha permesso di ottenere un effetto sinergico antipatogeno e antitossinico e di ristabilire la normale funzionalità del microbiota intestinale, sia negli adulti che nei bambini.

L'effetto risulta essere maggiore nelle condizioni di disbiosi, come durante un trattamento antibiotico, quando il microbiota intestinale è maggiormente sensibile all'attacco da parte dei patogeni. Ulteriori studi saranno necessari per proseguire l'approfondimento di queste ipotesi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Toor D, Wasson MK, Kumar P, et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. In J Mol Sci 2019;20:2432.

**TABELLA II.**

Condizioni gastrointestinali con evidenze scientifiche di un beneficio da parte dei probiotici.

Patologie acute	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea associata agli antibiotici (AAD)</li> <li>• Infezione da <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Diarrea acuta</li> <li>• Diarrea persistente</li> <li>• Diarrea correlata alla nutrizione enterale</li> <li>• Diarrea del viaggiatore</li> <li>• Infezione da <i>Helicobacter pylori</i></li> </ul>
Patologie croniche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbo di Crohn</li> <li>• Colite ulcerativa</li> <li>• Sindrome del colon irritabile</li> <li>• Infezioni parassitarie</li> <li>• Diarrea correlata all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)</li> </ul>

**Messaggi chiave**

1. La diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) è un effetto collaterale frequente, sia nei bambini che negli adulti, soprattutto durante l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro.
2. I probiotici sono un metodo efficace di prevenzione dell'insorgenza di AAD ristabilendo la normale funzionalità del microbiota intestinale, in particolare nei pazienti a rischio, fragili e con plurime comorbidità. L'efficacia dei probiotici è specifica per ogni ceppo.
3. L'assunzione di probiotici contribuisce a una migliore aderenza alla prescrizione del ciclo antibiotico con una conseguente minor diffusione di antibiotico-resistenza.
4. Le complicanze dell'AAD comportano una maggiore prescrizione di esami diagnostici e di terapie e prolungamento dei tempi di ricovero ospedaliero, con aumento della spesa sanitaria.
5. *L. rhamnosus* GG e *S. boulardii* sono tra i ceppi probiotici più studiati ed efficaci. Linee guida e raccomandazioni internazionali li considerano efficaci e sicuri nella prevenzione di AAD. Combinare entrambi i ceppi con le loro complementari modalità d'azione è un nuovo e innovativo approccio nella prevenzione e trattamento dell'AAD.

<sup>2</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC 2018.

<sup>3</sup> Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.

<sup>4</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2020.

<sup>5</sup> McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990;162:678-84.

<sup>6</sup> Feng Y, Huang Y, Wang Y, et al. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS ONE* 2019;14:e021838.

<sup>7</sup> Vermeersch SJ, Vandenplas Y, Tanghe A, et al. Economic evaluation of *S. boulardii* CNCM I-745 for prevention of antibiotic associated diarrhoea in hospitalized patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2018;81:269-76.

<sup>8</sup> Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.

<sup>9</sup> World Gastroenterology Organisation Global

guidelines, probiotics and prebiotics - February 2017.

<sup>10</sup> Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.

<sup>11</sup> Szajewska H, Berni Canani R, Guarino A, et al., on behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *JPGN* 2016;62:495-506.

<sup>12</sup> Edward Ingram LE, Gitsham P, Burton N, et al. Genotypic and Physiological Characterization of *Saccharomyces boulardii*, the Probiotic Strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:2458-67.

<sup>13</sup> McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:2202-22.

<sup>14</sup> Szajewska H, M. Kołodziej M Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793-801

<sup>15</sup> Pagnini C. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study. *World J Gastroenterol* 2018;24:4652-62.

<sup>16</sup> McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e005047.

<sup>17</sup> Mantegazza C. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: a review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res* 2018;128:63-72.

<sup>18</sup> Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1149-57.

<sup>19</sup> Arvola T, Laiho K, Torkkeli S. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.

<sup>20</sup> Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:128-34.

<sup>21</sup> Moens F, Duysburgh C, van den Abbeele P, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* *boulardii* exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Benef Microbes* 2019;10:923-35.

La scrittura di questo articolo è stata supportata da Ipsen Consumer Healthcare