

Vanessa Nadia Dargenio,  
Ruggiero Francavilla

Dipartimento Interdisciplinare di Medicina,  
Sezione Pediatrica,  
Ospedale Pediatrico 'Giovanni XXIII',  
Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari  
rfrancavilla@gmail.com

[ FAKE NEWS ]

# Un bel probiotico e passa tutto

Diverse, diffuse e a volte dibattute le notizie sull'utilizzo dei probiotici nella diarrea acuta, tra evidenze e consuetudini.

## 1. 1,13 è il numero medio annuale di episodi di diarrea acuta per bambino nel nostro Paese

La diarrea acuta resta ad oggi una delle patologie più comuni in età pediatrica, seconda solo alle malattie infettive respiratorie.<sup>1</sup> Il più delle volte è la manifestazione clinica di un'infezione gastrointestinale, ma tra le varie eziologie ci sono le allergie e le intolleranze alimentari, la diarrea legata all'assunzione di antibiotici e le intossicazioni alimentari. Il rotavirus è la causa più frequente di gastroenterite, anche se con la progressiva diffusione della vaccinazione sta cedendo il podio al norovirus.<sup>2</sup> I patogeni responsabili dell'infezione, oltre a causare un danno diretto a livello della barriera gastrointestinale, possono essere responsabili di un'alterazione del microbiota conducendo alla cosiddetta "disbiosi intestinale".

Il nostro tratto gastrointestinale ospita 100.000 miliardi di batteri che vivono in simbiosi con il nostro organismo. Le funzioni svolte dal microbiota sono molteplici e, in estrema sintesi, si occupa di regolare la funzionalità intestinale, contribuire alla digestione degli alimenti, produrre vitamine, modulare le naturali difese immunitarie, nonché limitare la crescita dei batteri patogeni.<sup>3</sup>

Sono quattro le specie principali di batteri che compongono il micro-

biota intestinale: *firmicutes*, *baeteroides*, *proteobacteria* e *actinobacteria*. *Firmicutes* e *baeteroides* rappresentano circa il 90% della popolazione totale. Nel caso specifico della diarrea acuta, è stato dimostrato uno squilibrio del microbiota con la deplezione di *firmicutes* e l'incremento di *baeteroides* e di specie come *Escherichia coli*, i quali promuovono uno stato infiammatorio e, dunque, possono contribuire al danno della mucosa intestinale e al prolungamento dello stato infettivo-infiammatorio.

Uno dei metodi più innovativi e "fisiologici" verso cui la ricerca scientifica si è orientata è il ristabilire l'omeostasi del microbiota nel tentativo di ridurre il rischio infettivo o la durata e la severità della diarrea.

## 2. I fermenti lattici risolvono la diarrea acuta

Il termine "fermenti lattici" viene spesso e impropriamente impiegato al posto di "probiotici". I probiotici (dal greco *pro bios*, a favore della vita) sono microorganismi viventi che, quando somministrati ad un certo dosaggio, conferiscono un beneficio alla salute del paziente.<sup>4</sup> Sono appartenenti alle specie dei cosiddetti "good bugs", "microorganismi buoni", in maggioranza rappresentati nell'ambito intestinale da *lactobacilli* e *bifidobacteria*, e dai lieviti appartenenti ai *Saccharomyces*. La loro

azione si esplica in vari modi, alcuni dei quali ancora non ben conosciuti. I probiotici possono inibire la crescita di microrganismi patogeni che caratterizzano gli stati infiammatori, permettendo così la ripopolazione di specie commensali. Questa attività probiotica avviene in generale attraverso la capacità di aderire alla mucosa intestinale con un legame maggiore e più avido rispetto alle altre specie (ad es. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG – LGG, *Saccharomyces* – *S.* – *boulardii*). Al contempo, possono competere per le sostanze nutritive ed alcune specie sono in grado di produrre batteriocine, come la reuterina per il *Limosilactobacillus* (*L.*) *reuteri*, ovvero molecole che direttamente inibiscono la crescita lisando la parete cellulare batterica. Un'altra azione è quella immuno-modulatrice, vale a dire che questi microorganismi sono in grado di interagire con il sistema immunitario della parete gastrointestinale modulando la risposta infiammatoria che spesso è esagerata e persistente verso l'agente infettivo. Stimolano, inoltre, la produzione di IgA secretorie che al contempo inibiscono la proliferazione degli agenti infettivi. Infine, i probiotici rilasciano metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta, in grado di nutrire e ricostruire le cellule della mucosa gastrointestinale.<sup>5</sup>

### 3. Nella diarrea un probiotico vale l'altro

Sugli scaffali delle farmacie è possibile ritrovare un numero sempre maggiore di probiotici, ma sono solo quattro quelli che in vari studi hanno dimostrato maggiormente la loro efficacia nel ridurre l'intensità dei sintomi, la durata della diarrea con una media di circa 1-2 giorni in meno, e talora di diminuire il tempo di ospedalizzazione. Le recenti linee guida ESPGHAN sull'uso dei probiotici nel management della gastroenterite acuta nei bambini raccomandano l'uso di *S. boulardi*, LGG, *L. reuteri* DSM 17938 e la combinazione di *Lactocaseibacillus rhamnosus* 19070-2 e *L. reuteri* DSM 12246. Mentre sconsigliano l'uso della combinazione di *L. helveticus* R0052 e *Lactocaseibacillus rhamnosus* R0011, e i ceppi O/C, SIN, N/R, e T di *Bacillus Clausii*. Ad oggi, infatti, i probiotici sono tanti e diversi tra loro, per questo l'approccio è di tipo target-based, ovvero si basa sulla selezione di generi e ceppi specifici con caratteristiche molto precise e definite, caratterizzati geneticamente. L'adozione di questo approccio più analitico rappresenta una rivoluzione nel mondo dei probiotici in quanto siamo di fronte all'uso di probiotici di precisione: ogni target molecolare o disordine gastrointestinale ha o avrà il suo probiotico specifico.

### 4. ... e più ne prendi meglio è!

I probiotici vanno usati bene per stare meglio e il loro dosaggio è correlato innanzitutto alla sopravvivenza di questi probiotici al passaggio gastrico, alla capacità di colonizzare l'intestino e anche di sopravvivere all'uso di antibiotici. Le linee guida ESPGHAN sostengono che il dosaggio giornaliero minimo considerato efficace per LGG è di almeno

$10^{10}$  CFU al giorno, per *S. boulardi* devono essere somministrate dosi tra 250 e 750 mg al dì e per *L. reuteri* DSM 17938 dosi tra 1 e  $4 \times 10^8$  CFU die.<sup>6</sup> È stato anche raccomandato l'uso della combinazione di *Lactocaseibacillus rhamnosus* 19070-2 e *L. reuteri* DSM 12246 ad una dose di  $2 \times 10^{10}$  CFU die per ciascun ceppo. In tutti i casi la durata minima consigliata è di 5 giorni.

Il rischio di sovradosaggio dei probiotici è molto raro in quanto non sono stati descritti effetti indesiderati per dosaggi molto più elevati di quelli comunemente prescritti, infatti, ad esempio, sono stati testati dosaggi di LGG di  $10^{12}$  per due volte al dì e non hanno mostrato alcun effetto collaterale.

### 5. L'uso dei probiotici a lungo termine favorisce la prevenzione della diarrea acuta

Un'altra causa comune di diarrea acuta è l'utilizzo di antibiotici che alterano in maniera significativa la composizione del microbiota, riducendo il numero dei batteri commensali, in alcuni casi promuovendo la colonizzazione di *Clostridium difficile*, e si può aver bisogno di mesi o addirittura anni per ritornare allo stato di eubiosi. In questo caso, si sono ad oggi mostrati efficaci nel prevenire la comparsa o migliorare la sintomatologia diarroica solo il LGG e *S. Boulardii* ad alte dosi ( $\geq 5$  miliardi CFU die) avviati in contemporanea alla terapia antibiotica. Tuttavia, altre specie sono in fase di studio.

Inoltre, la prevenzione della diarrea in ambito nosocomiale è un altro argomento molto dibattuto, soprattutto nelle ospedalizzazioni di lunga durata. Il microbiota può infatti alterarsi per una serie di fattori, non solo a causa dei farmaci utilizzati, ma

anche per lo stato infiammatorio dovuto alla patologia o al cambio improvviso della nutrizione che talora corrisponde a una infusione endovenosa unita al digiuno o a ridotti apporti alimentari. Questa disbiosi, unita al possibile deficit transitorio del sistema immunitario, può favorire gli agenti infettivi nosocomiali che sono tendenzialmente più virulenti. In questo caso solo LGG a dosi di almeno 109 CFU die, somministrato all'inizio e durante il ricovero ospedaliero, si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza della sintomatologia diarroica.

Al momento le linee guida non supportano l'uso di routine dei probiotici e sono necessari ulteriori dati per implicazioni così delicate.

### 6. Non c'è nessuno che si occupa di valutare la sicurezza dei probiotici

La sicurezza dei probiotici è garantita dalla normativa nazionale e comunitaria che regola ogni fase, dalla produzione alla commercializzazione.

In conclusione, i probiotici sono un utile strumento di gestione "fisiologica" della diarrea in ambito pediatrico che può permettere di evitare o di ridurre la somministrazione di altre molecole farmaceutiche. Tuttavia, dato l'ampio spettro di azione, le modalità non del tutto chiare di azione, l'intervariabilità individuale, ad oggi il livello di raccomandazione resta debole, dato comunque il bisogno di una più ampia popolazione di studio al fine di poter ottenere un risultato certo. Oggigiorno sono in corso studi clinici su altre specie e ceppi batterici, su lieviti e soprattutto associazioni di più microrganismi al fine di ottenere risultati più soddisfacenti per la salute umana. ■