

Probiotici tra clinica, mercato e sicurezza

■ I probiotici sono proposti per trattare i più disparati sintomi o malattie gastrointestinali. Spesso l'uso di tali prodotti è supportato più dalla pubblicità che da studi controllati. Analizzando le ultime meta analisi si può affermare che molti di essi certamente hanno un ruolo nella diarrea acuta, nel migliorare i sintomi dell'intestino irritabile, nel mantenimento della colite ulcerosa ed a ridurre la sintomatologia della malattia diverticolare.

■ Today probiotics are prescribed to treat several symptoms and gastrointestinal diseases. Their use is often suggested by commercials and marketing more than by controlled clinical studies. However, data show that probiotics are useful in reducing important symptoms such as infective diarrhoea, abdominal pain in functional bowel disease, help to maintain remission in ulcerative colitis and control symptoms in colonic diverticular disease.

■ Parole chiave: batteri probiotici, probiotici IBS, probiotici IBD, probiotici diarrea

■ Key words: *probiotics bacteria, probiotics IBS, probiotics IBD, probiotics diarrhea*

■ Vito Domenico Corleto

■ Emilio Di Giulio

■ Lorenzo Drago

■ Endoscopia Digestiva

Facoltà di Medicina

e Psicologia

Università "Sapienza"

Ospedale Sant'Andrea

di Roma

■ Laboratorio Analisi Cliniche

e Microbiologiche

IRCCS Istituto Galeazzi

Università degli Studi

di Milano

Flora batterica intestinale e probiotici

Si calcola che il peso complessivo della flora batterica intestinale umana si aggiri su 1.5 Kg. Essa è oggi considerata un vero e proprio "organo" al quale sono attribuite diverse funzioni:

- **metaboliche:** fermentazione di residui alimentari, non digeribili, recupero di energia con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), produzione di vitamina K, assorbimento di calcio, ferro, etc.;
- **protettive:** protezione contro i patogeni (effetto barriera);
- **trofiche:** controllo della proliferazione e della differenziazione delle cellule epiteliali e sviluppo e mantenimento del sistema immune.

Meno del 30% delle specie sono valutabili con coltura e metodiche molecolari alternative si stanno sviluppando per caratterizzare le varie specie e correlarle con specifiche condizioni patologiche nell'uomo. Alcuni particolari ceppi di batteri di origine umana sono definiti probiotici, in quanto microorganismi vivi che,

se somministrati in quantità adeguate, producono effetti benefici nell'ospite. Genericamente i probiotici, presenti in alimenti o assunti come supplementi, sono raccomandati per aiutare i meccanismi di difesa dell'ospite e/o per favorire la ripresa del benessere dopo una malattia. Date queste generali premesse, si può comprendere come si possa ingenerare confusione sul come e quando usare un probiotico. La grande diversità delle varie specie, la loro azione, descritta come specie-specifica, il grado di evidenza dell'efficacia dei prodotti, commercialmente disponibili e, non ultimo, il controllo della loro qualità, rendono l'argomento probiotici complesso e difficile da gestire. Molti dei probiotici, comunemente usati, sono stati isolati dalla flora batterica intestinale umana e, quindi, la loro assunzione si deve intendere come una reintroduzione, piuttosto che una vera, nuova terapia. La flora batterica, abitualmente residente nel grosso intestino, è di gran lunga più numerosa dei probiotici, comunque assunti; inoltre, le loro azioni sono sempre modulate da variabili fattori dietetici e genetici e dalla diversità dello specifico "microbioma" umano, inteso, questo, come l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi, in un ambiente definito come l'intestino (1). I batteri residenti nell'intestino tenue sono molto meno numerosi di quelli presenti nel colon, ma il tenue possiede la maggior parte del tessuto linfatico (GALT), che è in grado di riconoscere i batteri e modularne la risposta immune, attraverso la produzione di linfociti T-regolatori (1). Nel grosso intestino, invece, i probiotici intervengono sia nel modulare la fermentazione microbica, che direttamente sull'epitelio con effetti soppressivi sulla immunità innata. Tutte queste azioni possono spiegare molti degli effetti attribuiti ai probiotici nelle alterazioni infiammatorie e/o funzionali intestinali.

Prodotti probiotici

Le specie microbiche probiotiche comunemente, utilizzate nei prodotti attualmente in commercio, includono i lattobacilli, i bifidobatteri, batteri produttori di acido lattico (enterococchi), altri microrganismi come alcuni bacilli o lieviti. Per essere considerati prodotti probiotici, questi microrganismi devono derivare dalla normale microflora umana in condizioni di salute, essere sicuri per l'impiego nell'uomo, specialmente in pazienti debilitati o immunocompromessi, essere attivi e vitali nell'ambiente intestinale, resistere al pH gastrico, alla bile e al succo pancreatico e persistere, almeno temporaneamente, nell'intestino umano (2,3). Inoltre, le confezioni devono garantire per tutto il periodo dalla produzione al consumo un elevato numero di microrganismi vivi. Durante la conservazione tutti i probiotici possono subire una diminuzione della vitalità

a seconda delle caratteristiche generali di specie e di ceppo, della temperatura e durata della conservazione e del pH del preparato. È necessario quindi conoscere tali caratteristiche per ciascun ceppo microbico utilizzato, dal momento che sono state evidenziate sostanziali differenze non solo tra le diverse specie appartenenti a uno stesso genere, ma anche per i singoli ceppi microbici all'interno di una stessa specie. Le confezioni dei prodotti probiotici possono essere in bustine di granulato, in capsule gastroresistenti o in flaconcini con preparazione estemporanea dal tappo, ma alcune di queste confezioni non garantiscono una adeguata stabilità nel tempo. L'analisi di alcuni prodotti presenti in commercio hanno mostrato una scarsa corrispondenza tra quanto dichiarato in etichetta e il contenuto del prodotto, soprattutto una non corretta identificazione dei ceppi utilizzati con scarsi dati sulla loro stabilità. Mancano ancora, comunque, precise norme che stabiliscano le caratteristiche essenziali, che un prodotto deve possedere per essere definito e commercializzato come probiotico (4,5,6) (tabella 1).

Il mercato dei probiotici

L'evoluzione del mercato dei probiotici negli ultimi anni sta ad indicare che, al di là dei fattori promozionali ed emozionali, esiste un vero razionale scientifico nel loro uso, che progressivamente sta emergendo grazie alla ricerca sia italiana che straniera. Tale mercato cresce del 10% circa ogni anno e il fatturato si aggira, almeno in Italia, in diverse centinaia di milioni euro/anno. Se la classe dei probiotici venisse inserita in quella del mercato etico occuperebbe il 18° posto per fatturato, davanti a molti farmaci di fascia A come i beta bloccanti, gli analgesici non narcotici, gli ormoni antagonisti, le penicilline a largo spettro e altre 233 classi. Paradossalmente, spesso manca una correlazione tra caratterizzazione scientifica del prodotto e fatturato, infatti i prodotti probiotici con un maggiore fatturato non hanno un'analoga elevata caratterizzazione scientifica, in termini di pubblicazioni "peer-reviewed".

Il mercato si divide in quattro tipologie di prodotto:

- probiotici monoceppo;
- probiotici monoceppo con associazione di oligosaccaridi prebiotici e/o vitamine e integratori;
- probiotici multiceppo;
- probiotici multiceppo con altri elementi.

I Probiotici "monoceppo" sul mercato sono circa una decina, anche se solo alcuni possono avvalersi di un numero ragguardevole di studi clinici, controllati, in doppio cieco, pubblicati su riviste "peer-reviewed"; altri (es. le spore di *B. clausii*, *L. casei*, etc.), seppure capaci di elevate performance commerciali in termini di fatturato,

tab. 1: principali problemi dei prodotti probiotici

pochi prodotti sono stati validati da studi clinici controllati (RCT)
contenuto di batteri nei preparati imprecisato o scarso
alcuni contengono più specie batteriche in assenza di dati sulla loro specifica azione o sinergismo
colonizzazione supposta ma non dimostrata
spesso non sono geneticamente stabili o le informazioni sono carenti
possono contenere geni per la resistenza antibiotica potenzialmente trasferibili a patogeni

non sono stati testati in un adeguato numero di studi clinici controllati. La maggior parte degli studi presenti in letteratura sono, invece, preclinici e/o su modelli animali, con un trend crescente negli anni (figura 1). I prodotti pluriceppo, associati spesso a vitamine e/o prebiotici, spesso sono proposti sul mercato con un messaggio commerciale che sfrutta il concetto di "qualità, varietà e quantità", ma la sinergia tra i vari componenti risulta o scarsamente dimostrata o attribuibile solo ad uno dei componenti. Tutti i probiotici sono indicati e vengono percepiti dai medici, dai farmacisti e dai pazienti come elemento di compenso nelle diarree acute, e nella successiva evoluzione come "utili per il ripristino della flora batterica intestinale". Recenti ricerche, invece, hanno esteso, per alcuni ceppi, la percezione che essi possano essere utili in varie patologie gastroenterologiche ed allergiche. Per molti prodotti commercializzati non da case farmaceutiche, ma piuttosto propriamente erboristiche, si sta cercando di affermare il concetto di farmaci del "benessere". Il valore scientifico di tali operazioni commerciali appare ovviamente molto discutibile.

Le concentrazioni terapeutiche e le posologie

La maggior parte dei probiotici in commercio sono miscele di molti ceppi probiotici con concentrazioni che variano da 10^9 a 10^{10} di microrganismi vivi e, talvolta, contengono un sovraccarico della dose iniziale > 5 volte, rispetto al dichiarato, nella speranza di mantenere concentrazioni vitali, sufficienti nel tempo e/o in grado

di raggiungere il colon (7). Spesso le posologie sono suggerite in maniera empirica e nella stragrande maggioranza l'indicazione è quella di multiple somministrazioni die per periodi variabili da 7 a 15 giorni.

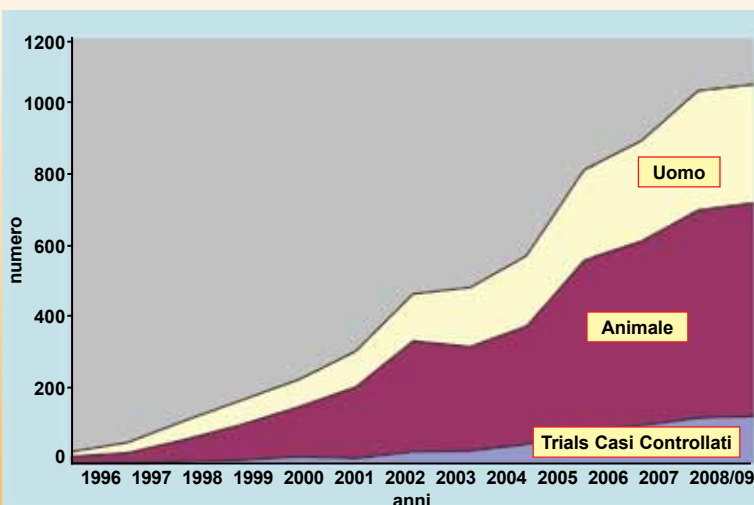
La sicurezza dei probiotici

I microrganismi contenuti nei prodotti probiotici vengono considerati sicuri dal punto di vista della virulenza e/o patogenicità, ma due aspetti meritano attenzione relativamente alla sicurezza d'impiego: il potenziale allergico e la resistenza batterica, potenzialmente trasferibile a batteri patogeni o potenzialmente tali. A tale riguardo sono tante le evidenze che dimostrano come alcuni componenti (lattosio, saccarosio, proteine) dei prodotti presenti in commercio, impiegati sia nel processo di liofilizzazione, che come costituenti degli eccipienti, possono essere fortemente allergizzanti, soprattutto per quei soggetti già sensibilizzati (atopici). Riguardo la possibilità di trasferire resistenze agli antibiotici, solo alcuni prodotti offrono garanzie sull'assenza di geni della resistenza antibiotica, invece, la maggior parte (inclusi alcuni largamente commercializzati), nonostante vari moniti non soddisfano tali importanti esigenze, continuando a rappresentare un potenziale rischio in termini di sicurezza.

Probiotici ed apparato digerente

Per rappresentare l'entità e la qualità degli studi delle patologie gastrointestinali dell'adulto, in cui i probiotici sono stati maggiormente studiati, prenderemo in considerazione solo i risultati di specifiche meta-analisi pubblicati negli ultimi tre anni sulle maggiori applicazioni dei probiotici nelle patologie gastrointestinali.

fig. 1: andamento numerico nel tempo e tipologia degli studi sui probiotici presenti su PubMed



Probiotici e sindrome dell'intestino irritabile (SII)

La sindrome include una serie di sintomi come dolore addominale, alterazione dell'alvo, gonfiore e flatulenza, in assenza di anomalie strutturali finora riconoscibili. Al momento, nessuna terapia specifica è disponibile ed il trattamento può essere considerato sintomatico diretto ad eliminare o ridurre i sintomi. In questi pazienti sono stati dimostrati sia un'alterata microflora intestinale, che un esordio o una recrudescenza dei sintomi in seguito ad infezioni intestinali. Con tali premesse la SII è la condizione patologica in cui i probiotici sono maggiormente proposti e realmente utilizzati e numerose sono le segnalazioni in

letteratura sulla loro più o meno dimostrata efficacia. Ben quattro meta-analisi sono state recentemente pubblicate (8-11). Esse, analizzando quanto riportato in letteratura, con criteri di selezione più o meno rigidi (da un minimo di 497 ad un massimo di 4.648 report, pubblicati dal 1966 al 2008), hanno selezionato ed analizzato rispettivamente 8, 14, 16 e 20 studi, randomizzati, controllati. I probiotici utilizzati in tali studi sono stati:

- *Bifidobacterium infantis*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Saccharomyces boulardii*
- *Streptococcus faecium*
- *VSL#3 (mix di 8)*
- *altri mix.*

Il tempo di trattamento nella maggior parte degli studi non supera le 8 settimane. Volendo dare una valutazione complessiva si può affermare che l'uso dei probiotici è associato ad un miglioramento complessivo dei sintomi dell'intestino irritabile, rispetto al placebo in particolare per quanto riguarda il dolore addominale. Tutte le meta-analisi concludono sottolineando la necessità di valutare un maggior numero di studi, utilizzando uno stesso strain di probiotico su di un largo numero di pazienti e per un lungo periodo, sia di trattamento, che di follow-up in considerazione della cronicità della patologia.

Probiotici e malattie infiammatorie intestinali

Anche se l'esatta patogenesi della colite ulcerosa e del morbo di Crohn rimane sconosciuta è certo che la flora batterica intestinale gioca un ruolo importante. Esistono evidenze sulle alterazioni della microflora nella colite ulcerosa con aumento dei batteri pro-infiammatori (enterobatteriacee, bacteroide fragilis) e diminuzione dei batteri indicati come "protettivi" (lattobacilli e bifidobatteri) (12,13). L'interazione probiotici-epitelio intestinale rappresenta un potenziale fattore in grado di diminuire la severità dei sintomi nelle malattie infiammatorie intestinali. I meccanismi proposti sono numerosi ed includono la modificazione della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), la riduzione della secrezione di citochine pro-infiammatorie, l'aumento del rapporto linfociti Th1/Th2, l'azione di contrasto verso i patogeni.

Nelle malattie infiammatorie intestinali i probiotici sono stati testati in varie fasi della storia naturale della malattia. Una recente meta-analisi esamina 23 studi randomizzati e controllati, pubblicati dal 1989 al 2009, relativi alla prevenzione della recidiva post-chirurgica della malattia

di Crohn. I risultati di queste analisi dimostrano come la somministrazione dei probiotici in associazione alle terapie convenzionali non modificano il rischio di recidiva post-chirurgica, rispetto al placebo (14). Altre due meta-analisi, rispettivamente di 6 ed 8 studi randomizzati e controllati, hanno valutato gli eventuali eventi avversi e l'efficacia dell'uso di probiotici vs placebo, quando utilizzati in aggiunta ai trattamenti convenzionali nel mantenimento della remissione nel Morbo di Crohn. Queste meta-analisi, tuttavia, non hanno dimostrato nessuna efficacia dei probiotici nel mantenimento della remissione e/o nel prevenire la ricorrenza clinica e/o endoscopica (15,16). Al contrario, una recente valutazione di 13 studi controllati e randomizzati dimostra che l'uso di probiotici è più efficace del placebo, sempre utilizzati in aggiunta al trattamento convenzionale, nel mantenere la remissione nella colite ulcerosa di grado lieve-moderato (17).

Probiotici nella diarrea acuta infettiva

La diarrea acuta infettiva rappresenta una delle più frequenti patologie, specialmente nei paesi in via di sviluppo. I patogeni interessati sono molteplici e nella maggior parte dei casi restano non identificati. Una recente analisi di 63 studi controllati, che avevano come scopo la valutazione dei probiotici sull'andamento clinico della diarrea acuta infettiva, mostra in caso di somministrazioni di probiotici una riduzione della durata della diarrea (di circa 25 ore rispetto al placebo) con riduzione delle scariche a partire dal secondo giorno di trattamento. Nonostante questi risultati positivi resta da stabilire quale specifico probiotico dovrebbe essere usato, per quali gruppi di pazienti e quale sia il rapporto costo/efficacia (18).

Probiotici e pancreatite

I probiotici sono stati testati anche per contrastare le complicanze infettive nella pancreatite acuta per la loro capacità immunomodulante ed inibente la traslocazione batterica intestinale. Alcuni studi hanno riportato un loro effetto terapeutico in pazienti con pancreatite acuta, ma una recente meta-analisi di 7 studi randomizzati e controllati, non ha rilevato alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nella prevenzione delle infezioni post-operatorie o pancreatiche, nella incidenza di complicanze multi-organo, nella mortalità o nella durata del trattamento antibiotico nella pancreatite acuta. In conclusione, mancano evidenze che suggeriscano l'uso dei probiotici nella pancreatite acuta, anzi il loro uso è sconsigliato in pazienti critici (19).

Probiotici e malattia diverticolare

Locali alterazioni qualitative e quantitative della flora batterica del colon hanno un ruolo nell'indurre e/o mantenere l'infiammazione e i disturbi neuromuscolari, associati con i sintomi della malattia diverticolare. L'ini-

bizione competitiva della eccessiva crescita batterica intestinale, l'aumento delle difese mucosali, il mantenimento dell'integrità dell'epitelio, la diminuzione della traslocazione batterica e l'inibizione della secrezione di citochine pro-infiammatorie sono le azioni attribuite ai probiotici nella malattia diverticolare (20,21). Il razionale del loro uso nella malattia diverticolare dovrebbe essere il ripristino della normale flora batterica intestinale, alterata dal ridotto tempo di transito e dalla stasi di materiale fecale nei diverticoli. Alcuni studi dimostrano che l'uso di probiotici come l'*Escherichia Coli Nissle* o il *Lactobacillus casei* I-1572 CNCM (22,23) e, recentemente, il *Lactobacillus paracasei* sub. *paracasei* F19 (24) riduce l'intensità dei sintomi (gonfiore e dolore addominale) e prolunga il tempo di remissione dei sintomi. Un ulteriore miglioramento del risultato viene riportato quando ai probiotici viene aggiunta la mesalazina (23). Comunque, al momento i pochi dati disponibili derivano da studi non controllati e di limitate dimensioni. Solo pochi studi controllati supportano l'idea dell'uso dei probiotici, da soli o in combinazione con altri anti-infiammatori come la mesalazina, nel trattare o prevenire i sintomi addominali correlati alla presenza di diverticoli.

Corrispondenza

Vito Domenico Corleto
Endoscopia Digestiva
Facoltà di Medicina e Psicologia
Università "Sapienza"
Ospedale S. Andrea
Via di Grottarossa, 1035 - 00189 Roma
Tel. + 39 06 80345290
Fax + 39 06 33776692
e-mail: vito.corleto@gmail.com

Bibliografia

1. Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezam HS. Probiotics and gut health: A special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010 January 28;16:403-410.
2. FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001. Available at: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
3. Wassenaar TM, Klein G. Safety aspects and implications of regulation of probiotic bacteria in food and food supplements. *J Food Prot* 2008;71:1734-1741.
4. Fasoli S, Marzotto M, Rizzotti L, Rossi F, Dellaglio F, Torriani S. Bacterial composition of commercial probiotic products as evaluated by PCR-DGGE analysis. *Int J Food Microbiol* 2003;82:59-70.
5. Drago L, Rodighiero V, Celeste T, Rovetto L, De Vecchi E. Microbiological evaluation of commercial probiotic products available in the USA in 2009. *J Chemother* 2011;22:373-377.
6. De Vecchi E, Nicola L, Zanini S, Drago L. In vitro screening of probiotic characteristics of some Italian products. *J Chemother* 2008;20:341-347.
7. Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Colombo A, Gismondo MR. Microbiological evaluation of commercial probiotic products available in Italy. *J Chemother* 2004;16:463-467.
8. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-2661.
9. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1775-1780.
10. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009;9:15.
11. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033-1049.
12. Wang M, Molin G, Ahmé S, Adawi D, Jeppsson B. High proportions of proinflammatory bacteria on the colonic mucosa in a young patient with ulcerative colitis as revealed by cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *Dig Dis Sci* 2007;52:620-627.
13. Cummings JH, Macfarlane GT, Macfarlane S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. *Curr Issues Intest Microbiol* 2003;4:9-20.
14. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:802-809.
15. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:2524-2531.
16. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J* 2009;39:103-109.
17. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis *World J Gastroenterol* 2010;16:1908-1915.
18. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD003048.
19. Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR, Yi ZH, Yang P, Wu XT. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: A meta-analysis *World J Gastroenterol* 2010;16: 3970-3978.
20. Tursi A, Papagrigroriadis S. Review article: the current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:532-546.
21. Rocco A, Compare D, Caruso F, Nardone G. Treatment options for uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:803-808.
22. Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:313-315.
23. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:312-316.
24. Annibale B, Maconi G, Lahner E, De Giorgi F, Cuomo R. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* sub. *paracasei* F19 on abdominal symptoms in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57:13-22.