

## Effetto dei probiotici sull'incidenza e la severità dei sintomi della diarrea da antibiotici

Enzo Ubaldi, Emidio Scarpellini\*

Area Gastroenterologica, SIMG; \* Istituto di Medicina Interna, Policlinico Gemelli, Roma

### Diarrea associata all'uso di antibiotici: la dimensione del problema e i fattori di rischio

La prevalenza della diarrea associata all'uso di antibiotici (AAD) varia dal 5 al 25% a seconda del setting e dei criteri diagnostici usati nei vari studi presenti in letteratura. La maggior parte degli studi inerenti questa problematica sono stati condotti in ambito ospedaliero e pediatrico territoriale. Pochi studi, invece, sono stati effettuati nel setting delle cure primarie, dove è stata osservata una prevalenza di AAD del 14%<sup>1</sup>.

La diagnosi di AAD si basa sulla storia clinica del paziente e può essere confermata dalla ricerca nelle feci dell'agente batterico implicato, rappresentato più frequentemente dalla specie *Clostridium difficile*<sup>2</sup>.

I principali fattori di rischio associati allo sviluppo della diarrea sono il tipo di antibiotico utilizzato, le condizioni cliniche dell'ospite, i fattori ambientali e gli interventi a cui sono stati sottoposti i pazienti. Gli antibiotici che più di frequente si associano allo sviluppo di AAD sono la clindamicina, le aminopenicilline, le cefalosporine di seconda e terza generazione e i fluorochinoloni. Anche i farmaci citotossici e gli antiacidi sembrano aumentare il rischio di sviluppare la diarrea, mentre ci sono dati contrastanti riguardo l'uso degli inibitori di pompa protonica.

L'età avanzata (> 65 anni) è sicuramente uno dei fattori di rischio maggiori per lo sviluppo di AAD, ma anche il sesso femminile, la durata dell'ospedalizzazione e il livello igienico della struttura ospedaliera, presso la quale il paziente è ricoverato, giocano la loro parte. L'invasività della chirurgia a cui un paziente si sottopone e l'uso di sondini naso-gastrici incrementano il rischio di sviluppo di diarrea<sup>3</sup>.

### Gli agenti responsabili

Il patogeno *C. difficile* gioca la parte da leone come agente causale della AAD e, secondo dati recenti, sembra responsabile fino al 33% dei casi.

Altri agenti causali sono *Clostridium perfringens*, la cui tossina è stata trovata nell'11-15% dei casi assieme a quella del *C. difficile*, e *Staphylococcus aureus*, responsabile di circa il 7% dei casi di AAD.

Oltre a questi *Klebsiella oxytoca*, *Candida albicans* ed alcune spe-

cie di *Salmonella* sono stati segnalati come responsabili di AAD, ma questi sono dati da confermare<sup>4</sup>.

### Razionale d'uso dei probiotici

Il metronidazolo e la vancomicina sono i due agenti antimicrobici usati nel trattamento dell'AAD e della diarrea associata a *C. difficile* (CDAD). L'uso dei probiotici è tuttora dibattuto e controverso<sup>5</sup>. Per capire come i probiotici possano influenzare incidenza e gravità dei sintomi dell'AAD dobbiamo pensare a come *C. difficile* e gli altri patogeni possono agire nell'intestino umano.

Il *C. difficile* è un batterio Gram-positivo, anerobio obbligato, formante spore, presente nel 3-5% degli adulti e nel 66% dei neonati, localizzato soprattutto nel loro grosso intestino. Tale batterio può produrre sei tipi di tossine ma i fattori di virulenza maggiori sono l'enterotossina (tossina A) e la citotossina (tossina B). Dopo un trattamento antibiotico, l'equilibrio del microbiota intestinale è alterato e di conseguenza la resistenza contro la colonizzazione da parte di potenziali patogeni risulta ridotta. In questa situazione le spore di *C. difficile* possono germinare nella parte terminale dell'ileo e crescere nel colon. Le tossine prodotte danneggiano gli enterociti ed in particolare le *tight-junction*. Il *C. difficile* può anche aderire ai colociti e continuare a produrre tossine ed enzimi che danneggiano l'intestino, alterandone le funzioni e causando in questo modo sintomi che variano dalla diarrea fino alla colite pseudomembranosa, il megacolon tossico e la perforazione intestinale.

Un ciclo di terapia antibiotica porta ad un dismicrobismo intestinale che può persistere a lungo termine, come osservato con la persistenza di un elevato numero di *Bacteroides* (genere batterico di Gram-negativi, componenti normali del microbiota intestinale, alcune specie sono opportunisti patogeni) dopo 2 anni dal termine di una terapia con clindamicina per una settimana.

In corso di terapia antibiotica, oltre alla sovracrescita di patogeni, si ha una riduzione del numero dei batteri costituenti il microbiota intestinale e una conseguente ridotta produzione di acidi grassi a catena corta che porta ad una diarrea funzionale, per riduzione dell'assorbimento di acqua e sali.

I probiotici possono essere utili nella terapia ma, soprattutto, nella riduzione del rischio di AAD, perché contribuiscono a ristabilire la composizione del microbiota normalmente presente nell'intestino, di per sé capace di ostacolare la colonizzazione dell'intesti-

no da parte dei patogeni, di modulare la funzionalità del sistema immune ed il metabolismo intestinale. I batteri che giocano un ruolo fondamentale nel mantenere la bilancia verso lo stato di benessere sono principalmente bifidobatteri e lattobacilli, motivo per cui, sin dall'inizio, la gran parte della ricerca sui probiotici si è focalizzata su questi due generi di microorganismi, anche nella terapia dell'AAD<sup>2</sup> (Fig. 1).

### Studi di efficacia dei probiotici

Sono stati condotti molti trial clinici (RCTs) per valutare l'efficacia dei probiotici nel ridurre il rischio di AAD e di CDAD ma, al momento, revisioni e metanalisi di questi studi hanno portato a risultati contrastanti. È comunque da molti accettato che le metanalisi di studi che prevedono l'utilizzo dei probiotici sono soggette ad una serie di errori che ne condizionano fortemente i risultati. Il primo bias sta proprio nella definizione di probiotico che prevede prove di efficacia per singolo ceppo e, quindi, è concettualmente errato accomunare ceppi differenti. Altri problemi derivano dalle differenti tipologie di studi condotti, dal numero e dalla diversa categoria di pazienti trattati con uno o più specie e/o genere di batteri probiotici, dal numero di microrganismi somministrati, nonché dalla diversa analisi statistica impiegata.

Nella recente revisione di 18 trial di Gougoulias et al. (2007) viene

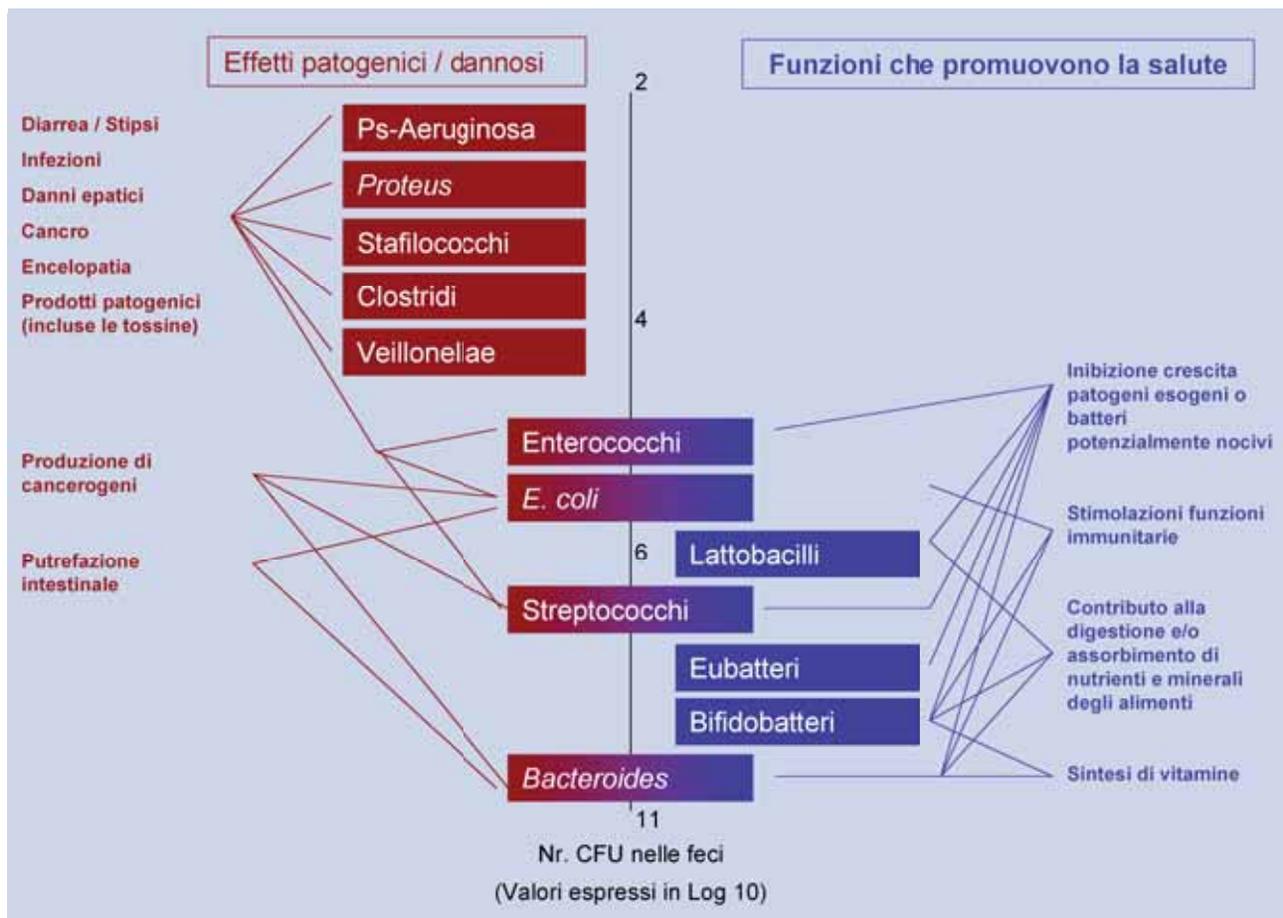
riportato che l'utilizzo dei probiotici porta ad una riduzione cumulativa del rischio di AAD e di recidiva di CDAD ed i risultati più riproducibili sono stati ottenuti con *S. boulardii* e *L. rhamnosus* GG<sup>2</sup>.

### Studi con prodotti lattiero-caseari contenenti probiotici

Numerosi studi sono stati condotti con l'utilizzo di alimenti arricchiti con probiotici dopo le iniziali osservazioni che il ceppo *L. rhamnosus* GG risultava più efficace se utilizzato in polvere di latte fermentato piuttosto che liofilizzato.

Purtroppo molti studi hanno impiegato più ceppi nello stesso alimento pertanto risulta difficile chiarire a quale di questi ceppi sia principalmente attribuibile l'effetto benefico osservato. Gli yogurt normalmente assunti non possono essere considerati prodotti contenenti probiotici in quanto questa autorizzazione consegue alla produzione di evidenze scientifiche su effetti benefici per la salute umana ed è legata all'utilizzo di specifici ceppi selezionati per le loro proprietà probiotiche. Un prodotto disponibile commercialmente, il Kefir, un latte fermentato simile allo yogurt ma contenente diversi batteri e lieviti fermentanti, è risultato inefficace nella prevenzione della AAD<sup>7</sup>, così come lo yogurt<sup>1</sup>.

Sullivan nel 2003 ha mostrato l'effetto benefico di alcuni pro-



**Figura 1**  
 Composizione e attività del microbiota intestinale (da Gibson e Robertfroid 1995, mod.)<sup>6</sup>.

**TABELLA I**  
**Studi sull'effetto dei probiotici sull'incidenza di diarrea associata all'uso di antibiotici ed al batterio *C. difficile* (CDAD) (da Lewis et al., mod.)<sup>13</sup>.**

Probiotico usato	Caratteristiche dei pazienti	Risultati	Autore
<i>L. acidophilus</i> <i>B. lactis</i> <i>L. F19</i>	24 soggetti sani in trattamento con clindamicina per 7 giorni e probiotico/placebo per 2 settimane	Aumento di enterococchi e riduzione dei gram-positivi. Nei trattati con probiotici: numero mantenuto di lattobacilli e bifido batteri	Sullivan (2003)
<i>L. casei</i> DN 11-4001	89 pazienti ospedalizzati in terapia antibiotica vengono trattati con placebo o probiotico per 2 giorni durante e 1 settimana dopo il trattamento antibiotico	AAD si sviluppa nel 12% del gruppo sotto probiotici vs. 34% del gruppo di controllo ( $p = 0,001$ )	Hickson (2007)
<i>L. casei</i> Shirota	88 bambini in terapia antibiotica assumono probiotici fino al termine della terapia antibiotica	Nessun caso di AAD nel gruppo trattato con probiotici vs. 15% dei controlli ( $p = 0,01$ )	Martinez (2003)
<i>L. casei</i> Shirota	678 pazienti ospedalizzati vengono randomizzati in due gruppi: un gruppo assume probiotico durante durante terapia antibiotica e per i 3 giorni seguenti	AAD si sviluppa solo nel 5% dei pazienti trattati con probiotico vs. 18% del gruppo di controllo ( $p < 0,0001$ )	Stockenhuber (2008)
<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. johnsonii</i> La-5, <i>B. lactis</i> Bb12	87 pazienti in terapia antibiotica vengono randomizzati ad assumere placebo o probiotico per 2 settimane	AAD si sviluppa nel 5,9% dei pazienti trattati con probiotico vs. 27,6% del gruppo placebo ( $p = 0,035$ )	Wenus (2008)

biotici (*L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus* F19) addizionati ad uno yogurt su un gruppo di pazienti sotto trattamento con clindamicina. Lo yogurt contenente questi probiotici era capace di mantenere stabile il numero dei lattobacilli e batteroidi rispetto al placebo<sup>8</sup> (Tab. I).

Una più chiara dimostrazione del ruolo dei probiotici nella prevenzione dell'AAD ed anche del CDAD viene da uno studio doppio cieco (randomizzato, controllato vs. placebo) condotto da Hickson nel 2007 su 135 anziani ospedalizzati che assumevano uno yogurt contenente *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*. Le conclusioni dello studio dicono che i probiotici possono ridurre morbilità, costi di cura e mortalità di pazienti con più di 50 anni, a rischio di AAD. Tuttavia questo studio è stato criticato per lo scarso numero di pazienti arruolati (135) rispetto al numero dei pazienti osservati per l'inclusione (1760)<sup>9</sup>.

Wenus nel 2008 ha riportato simili risultati usando altri ceppi probiotici (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5, *Bifidobacterium* B-12): in questo caso è stata osservata una riduzione del 79% del rischio di AAD<sup>10</sup>.

Un ulteriore studio che rafforza il potenziale ruolo dei probiotici nella prevenzione dell'AAD è stato condotto nel 2008 da Stockenhuber e presentato al Congresso Europeo della Federazione di Gastroenterologia. Lo studio in aperto comprendeva pazienti con età superiore ai 50 anni divisi in due gruppi: 338 pazienti che assumevano latte fermentato contenente il ceppo *L. casei* Shirota e 340 come gruppo di controllo (non hanno assunto nessun probiotico). I pazienti stavano assumendo diversi antibiotici e inibitori di pompa protonica (PPI). Dopo 6 mesi il 18.6 % dei pazienti nel gruppo di controllo aveva svi-

luppato AAD (di cui il 6,2% risultava positivo per ricerca della tossina di *C. difficile*) rispetto al 5% dei pazienti trattati con probiotico ( $p < 0,001$ ). Nel gruppo trattato con il probiotico è stato registrato 1 solo caso di positività per la tossina del *C. difficile* in una persona non aderente all'assunzione del probiotico<sup>11</sup>. Questo ceppo ha già mostrato in precedenza risultati positivi nei bambini, per il trattamento dell'AAD<sup>12</sup>.

I dati dello studio condotto dal 2007 al 2008 presso il *West Hertfordshire Hospitals NHS Trust* (Gran Bretagna), rappresentano un'interessante esperienza pratica e rafforzano l'evidenza che l'uso profilattico dei probiotici nella popolazione anziana ospedaliere, senza riguardo per l'assunzione concomitante di antibiotici, è capace di ridurre la prevalenza di AAD e CDAD. In particolare si è osservata una riduzione del 90% dei casi di diarrea da *C. difficile*, rispetto al periodo di pretrattamento con i probiotici. Dall'analisi dei risultati nei pazienti con scarsa adesione al trattamento deriva l'osservazione che l'assunzione continuativa di latte fermentato contenente il probiotico *L. casei* Shirota ha un maggiore effetto protettivo, rispetto alla terapia intermittente. Inoltre, si può supporre che un trattamento profilattico sia più efficace di un trattamento concomitante alla terapia antibiotica in pazienti a rischio; spesso l'AAD insorge nella settimana che segue il termine della terapia antibiotica e questo suggerisce di estendere il trattamento profilattico, almeno fino a questo periodo di tempo<sup>13</sup>.

## Conclusioni

Diversi ceppi probiotici hanno dimostrato un effetto protettivo nella prevenzione della diarrea associata all'uso di antibiotici, mentre ci sono dati discordanti sulla loro efficacia nel trattamento

dell'AAD, come alternativa alle terapie convenzionali. Sulla base di questi risultati, sono stati testati anche gli yogurt disponibili in commercio che però hanno dato risultato negativo, rispetto al placebo. Recentemente diverse pubblicazioni hanno dimostrato che l'utilizzo di prodotti lattiero caseari contenenti specifici ceppi probiotici risultano efficaci nella riduzione del rischio di insorgenza di ADD e anche della diarrea associata a *C. difficile* (CDAD).

Questi studi sono stati condotti in ambito ospedaliero dove è più frequente l'incidenza di queste patologie intestinali, rispetto a quanto si verifica in comunità. Sono quindi necessari degli studi che dimostrino l'efficacia di questi prodotti nell'ambito delle cure primarie anche se, i dati disponibili, pongono le basi per ipotizzare una pari, se non superiore, efficacia preventiva. Ad oggi, pertanto, è possibile raccomandare l'utilizzo di prodotti lattiero-caseari arricchiti con probiotici nella prevenzione della diarrea associata all'uso degli antibiotici in soggetti a maggior rischio, come gli anziani e soggetti con episodi pregressi di AAD.

### Bibliografia

- 1 Conway S, Hart A, Clark A, Harvey I. *Does eating yogurt prevent antibiotic associated diarrhea? A placebo-controlled randomized trial in general practice.* Br J Gen Pract 2007;57:953-9.
- 2 Gougoulas C, Tuohy KM, Gibson GR. *Dietary based gut flora modulation against Clostridium difficile onset.* Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods 2007;4:31-41.
- 3 McFarland L. *Antibiotic-associated diarrhoea: epidemiology, trends and treatment.* Future Microbiology 2008;3:563-78.
- 4 Asha N J, Tompkins D, Wilcox M. *Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus.* J Clin Microbiol 2006;44:2785-91.
- 5 Parker G, Sanderson J, Whelan K. *The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea.* Lancet Infect Dis 2009;9:237-44.
- 6 Gibson GR, Robertfroid MB. *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics.* J Nutr 1995;125:1401-12.
- 7 Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. *A randomized clinical trial measuring the influence of Kefir on antibiotic-associated diarrhea. The Measuring the Influence of kefir (MLK) Study.* Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:750-4.
- 8 Sullivan A, Barkholt L, Nord C. *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis and Lactobacillus F19 prevent antibiotic-associated ecological disturbances of Bacteroides fragilis in the intestine.* J Antimicrob Chemother 2003;52:308-11.
- 9 Hickson M, D'Souza A L, Muthu N, et al. *Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial.* Br Med J 2007;335:80.
- 10 Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. *Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink.* Eur J Clin Nutrition 2008;62:299-301.
- 11 Stockenhuber A, Kamhube C, Leeb G, et al. *Preventing diarrhoea associated with antibiotics using a probiotic Lactobacillus casei preparation.* Gut 2008;57(Suppl II):A20.
- 12 Martinez CO, Paz VS, O'Donnell A. *Lactobacillus casei Shirota prevention approach for healthy children with mild acute infection treated with antibiotics.* Pediatric Research 2003;4(Supp. 2):174A.
- 13 Lewis J, Thomas L, Weir W. *The potential of probiotic-fermented milk products in reducing risk of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile disease.* In press.

