

# Indicazioni per l'utilizzo dei probiotici nei bambini

Szajewska H.

What are the indications for using probiotics in children?

Arch Dis Child. 2015 Sep 7. pii: archdischild-2015-308656. doi: 10.1136/archdischild-2015-308656. [Epub ahead of print]

Rubrica *L'articolodelmese*  
a cura di *Costantino Panza*

## Background

I microrganismi presenti nell'intestino sono principalmente batteri e appartengono a oltre 1000 specie, il 90% dei quali fanno parte del phylum Firmicutes (numerosi generi di batteri gram positivi) e Bacteroidetes (tra cui il genere Bacteroides, batteri gram negativi). I microrganismi intestinali hanno una composizione diversa da persona a persona e la totalità di questi microrganismi viene chiamata **microbiota intestinale**, mentre l'insieme dei geni del microbiota è chiamata **microbioma**. I geni del microbioma intestinale superano in numero i geni del corpo umano di circa 150 volte. I fattori che influenzano la composizione del microbiota intestinale sono la dieta, lo stile di vita, la genetica dell'ospite, la prima colonizzazione intestinale, i trattamenti farmacologici e le malattie [1-2]. I **probiotici** sono microorganismi vivi che, somministrati in adeguate quantità conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite. La vitalità è considerata una caratteristica indispensabile. Negli esseri umani i probiotici più comunemente utilizzati sono batteri del genere *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* e il lievito *Saccaromyces boulardii*. I **prebiotici**, invece, sono costituenti non vitali degli alimenti e la loro peculiare caratteristica è di essere sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico.

## Indicazioni per l'utilizzo dei probiotici nei bambini

Il/i meccanismo/i di azione dei probiotici non è ancora stato chiarito. Sono stati proposti tre possibili principali meccanismi di azione variabili a seconda dei ceppi di microrganismi considerati (Tabella 1).

## Effetti clinici dei probiotici

**Trattamento della gastroenterite acuta.** L'uso dei probiotici è stato oggetto di un position paper dell'ESPGHAN dove si segnala come il *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) (bassa qualità di evidenza – forte raccomandazione), il *S. boulardii* (bassa qualità di evidenza – forte raccomandazione) e il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (qualità di evidenza molto bassa – raccomandazione debole) possono essere considerati nel trattamento della gastroenterite acuta.

**Prevenzione della diarrea associata agli antibiotici.** L'incidenza di diarrea durante un trattamento antibiotico varia dal 5 al

Tabella 1. Principali meccanismi di azione dei probiotici

| Comune nei probiotici studiati   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- resistenza alla colonizzazione</li> <li>- produzione di acidi grassi a catena corta</li> <li>- regolazione del transito intestinale</li> <li>- turnover degli enterociti</li> <li>- competizione con patogeni</li> </ul>            |
| Frequente (in diversi ceppi)   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- sintesi di vitamine</li> <li>- antagonismo diretto</li> <li>- rinforzo della barriera intestinale</li> <li>- metabolismo dei sali biliari</li> <li>- attività enzimatica</li> <li>- neutralizzazione dei carcinogenetici</li> </ul> |
| Rari (specifici di ceppi selezionati)  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- effetti immunologici</li> <li>- produzione di bioamino attive</li> <li>- effetti endocrini</li> <li>- effetti neurologici</li> </ul>  |

40%, a seconda della modalità di raccolta dei dati. I probiotici con maggior efficacia sono il *S. boulardii* (RR 0.43) e il LGG (RR 0.48). Il numero necessario di pazienti da trattare (NNT), valutato in una metanalisi, è 13, ossia è necessario trattare 13 pazienti perché 1 abbia beneficio dall'assunzione del probiotico.

**Prevenzione della diarrea durante ricovero ospedaliero.** Tre RCT di scarsa qualità metodologica su 1092 bambini sono stati raccolti in una metanalisi che ha mostrato efficacia del LGG nel prevenire la diarrea (RR 0.37) e nella prevenzione di infezione sintomatica da rotavirus (RR 0.49). Il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) nel primo caso è 12 e nel secondo caso 35 pazienti, per avere 1 paziente senza disturbi. Due recenti RCT in doppio cieco non hanno rilevato alcuna efficacia nella somministrazione di *L. Reuteri* DSM 17938 e *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 per la prevenzione della diarrea nosocomiale.

**Prevenzione delle infezioni in bambini che frequentano asili e scuole d'infanzia.** Una revisione Cochrane pubblicata nel 2015 evidenzia efficacia dei probiotici nel prevenire infezioni respiratorie delle alte vie misurata in termini di un ridotto numero di soggetti rispetto al placebo che avevano avuto almeno un episodio (n.5 RCT, OR 0.43) o almeno tre episodi (n.2 RCT, OR 0.56) di flogosi delle vie respiratorie, ma l'incidenza (rate ratio) degli episodi infettivi restava simile nei gruppi intervento e placebo; inoltre, gli studi erano tutto di qualità bassa o molto bassa, né veniva indicato alcun ceppo specifico di probiotici per maggiore efficacia. Una metanalisi di soli RCT controllati con placebo sul LGG ha trovato una diminuzione di incidenza di otite media acuta (n.4 RCT, RR 0.76, numero necessario da trattare NNT=17) e una diminuzione degli episodi di infezioni delle vie aeree superiori (n.1 RCT, RR 0.62, numero necessario da trattare NNT=4), ma non del numero complessivo di infezioni delle vie aeree o delle basse vie aeree. Un recente RCT in doppio cieco non ha trovato differenze negli esiti sulle malattie respiratorie in 210 bambini croati trattati per tre mesi con *B. animalis lactis* BB-12.

**Prevenzione delle allergie.** Una revisione sistematica a cura della European Academy of Allergy and Clinical Immunology conclude che non è presente alcuna evidenza a supporto dell'uso degli antibiotici per la prevenzione delle allergie. Una linea guida a cura della World Allergy Organization, basata su una revisione sistematica della letteratura, indica una riduzione di rischio per atopia se i probiotici sono usati dalla donna nell'ultimo trimestre di gravidanza o durante l'allattamento o se somministrati al bambino durante la prima infanzia, soprattutto in presenza di rischio elevato di sviluppare allergia. Le raccomandazioni del WAO sono supportate da prove di qualità molto bassa e soprattutto non indicano quale sia il o i probiotici efficaci in questa condizione, il momento ideale per iniziare il trattamento e la sua durata ed infine la dose necessaria.

**Prevenzione della enterocolite necrotizzante (NEC).** Una revisione Cochrane del 2013 su 24 RCT ha evidenziato un ridotto rischio di NEC allo stadio 2 o superiore nel gruppo trattato con probiotici e una riduzione della durata della nutrizione enterale totale. Tuttavia non sono ancora stati stabiliti i ceppi più efficaci e la durata ottimale del trattamento. Ad oggi non si conosce l'efficacia e la sicurezza dell'uso di probiotici in neonati di peso molto basso (< 1000gr o < 1500gr).

**Infezione da *Helicobacter Pylori*.** Una metanalisi pubblicata nel 2014 evidenzia che i probiotici migliorano la percentuale di eradicazione del batterio (OR 1.95) e riducono gli effetti collaterali della terapia (RR 0.32) rispetto al placebo, anche se non chiarisce quale sia il o i probiotici efficaci. Una metanalisi del 2015 rileva efficacia del *S. Boulardii* nel ridurre gli effetti collaterali della tripla terapia e un incremento della percentuale di eradicazioni (RR 1.13); tuttavia la scarsa numerosità e l'efficacia dell'eradicazione al di sotto del 90% non permettono conclusioni sicure, per sostenere l'utilizzo dei probiotici in questa patologia.

**Colica del lattante.** Quattro RCT hanno dimostrato l'efficacia del *L. Reuteri* DSM 17938 nel ridurre le coliche del lattante in bambini allattati al seno, mentre un RCT con controllo in doppio cieco non ha trovato efficacia in bambini alimentati al seno o con latte artificiale. Un RCT italiano ha trovato che il *L. Reuteri* DSM 17938 somministrato dal 3° al 90° giorno di vita previene o riduce la durata delle coliche del lattante.

**Disturbi funzionali gastrointestinali con dolore addominale.** La supplementazione con LGG, rispetto al placebo ha ridotto il dolore associato ai disturbi funzionali gastrointestinali (n.3 RCT, RR 1.31, numero necessario da trattare NNT=7) così come nella sindrome dell'intestino irritabile (n. 3 RCT, RR 1.70, numero necessario da trattare NNT=4). Non è stata rilevata differenza di efficacia tra LGG e placebo nei bambini con dolore addominale funzionale o dispepsia.

**Stitichezza.** Le prove di efficacia attuali e le linee guida ESPGHAN e NASPGHAN non sostengono l'utilizzo dei probiotici per la stipsi in età pediatrica.

**Malattia infiammatoria cronica intestinale.** Per la colite ulcerosa sono disponibili prove limitate (1 RCT su 29 pazienti e 2 trial clinici in aperto) per l'utilizzo del VSL#3\* e *Escherichia Coli* Nissle 1917. Nessuna prova di efficacia nel trattamento del morbo di Crohn.

### Il dosaggio dei probiotici

La dose ottimale dei probiotici non è ancora stata chiaramente stabilita e può differire a seconda delle diverse condizioni.

### Sicurezza

I probiotici in generale sono sicuri nella popolazione sana, ma è necessario prendere precauzioni per specifici gruppi di pazienti, come ad es. in caso di immunodepressione, prematurità, malattie acute gravi, malattie cardiache congenite, ospedalizzazione, presenza di catetere venoso centrale. Si deve considerare anche il rischio di attraversamento della parete intestinale.

### Qualità dei probiotici in commercio

Diversi studi hanno documentato effetti avversi: recentemente è stato descritto un caso di mucormicosi fatale in un neonato prematuro, causato da una contaminazione del prodotto probiotico somministrato.

### Conclusioni

- Sono disponibili prove documentate di efficacia dei probiotici per il trattamento della gastroenterite acuta, per la prevenzione della diarrea associata all'uso di antibiotico, della diarrea nosocomiale e per la prevenzione della NEC.
- Sono presenti alcune prove di efficacia per l'utilizzo di alcuni probiotici nella prevenzione o nel trattamento della colica del lattante, nell'infezione da *H. Pylori* e per la dermatite atopica, ma sono necessari ulteriori studi di conferma.
- Non tutti i probiotici sono uguali. L'effetto clinico e la sicurezza di un probiotico non può essere trasferito a un altro probiotico.
- È ragionevole utilizzare la posologia che si è dimostrata efficace negli studi già eseguiti per la particolare popolazione in studio.
- L'utilizzo dei prodotti senza una efficacia documentata dovrebbe essere scoraggiato.

### Commento

Per la terza volta l'articolo del mese si occupa dei probiotici (per i precedenti articoli del mese vedi: [AdM 11.2013](#) e [AdM 4.2014](#)). In questa ricca e ben documentata revisione narrativa sulle indicazioni per l'utilizzo dei probiotici ci soffermiamo sui casi

di più frequente prescrizione di probiotici: in corso di terapia antibiotica e durante il trattamento della gastroenterite acuta.

Durante un trattamento antibiotico è abitudine per molti pediatri associare un probiotico per ridurre l'impatto che il chemioterapico ha sulla flora intestinale e ridurre pertanto l'incidenza di diarrea. La metanalisi citata da Hania Szajewska [3] indica che è necessario trattare 13 bambini perché 1 non abbia la diarrea. L'esito diarrea è per la maggior parte degli studi definito come 2-3 o più scariche al giorno di feci non composte o acquose per almeno uno-due giorni. Sulla base di questa revisione sistematica dovremmo spiegare al genitore che il probiotico ha 1 probabilità su 13 di essere efficace nel ridurre le scariche. Il clinico deve essere consapevole della scelta di prescrivere 13 confezioni di probiotico al costo medio di €. 13.5 l'una [4], a carico del paziente, con una spesa totale di €. 175.5, per la riduzione di anche un solo giorno (scarso) di alvo diarroico in un bambino: è questo un esito clinico da perseguire? L'ultima revisione sistematica Cochrane apparsa dopo la pubblicazione online first dell'articolo di Hania Szajewska, ricalca sostanzialmente questi dati; in quest'ultima revisione di 23 RCT (n. 3938 bambini) è presente un effetto complessivo positivo nell'utilizzo dei probiotici (RR 0.46) [5]. Tuttavia, il numero necessario di pazienti da trattare per ottenere l'effetto sperato è alto: 10 bambini per un effetto di riduzione della diarrea di mezza giornata (5 RCT, n. 897 bambini) o per una riduzione delle frequenza della scariche di 0.3 (4 RCT, n. 425 bambini). In più, c'è efficacia solo per elevate quantità di probiotico: dai 5 fino a 40 miliardi di CFU/die di *Lactobacillus rhamnosus* o *Saccharomyces boulardii*. Sulla base di queste prove il clinico deve "far investire" alle famiglie €. 135 circa, per permettere a un solo bambino su 10 (trattati con prebiotici) la riduzione di mezza giornata della durata delle scariche diarroiche. Un esempio lampante di significatività statistica non associata a una rilevante efficacia clinica.

Il cardine terapeutico di una gastroenterite è la reidratazione [6-7]. Poco spazio è lasciato ad altri interventi anche se le linee guida segnalano l'efficacia del LGG, *S. boulardii* e *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 per la riduzione della durata della diarrea [8]. Una revisione sistematica della Cochrane eseguita su una popolazione mista di adulti e bambini [9] rileva efficacia nel ridurre la durata della diarrea di 24 ore. Nella metanalisi sul LGG svolta dalla stessa Szajewska [10] la durata della diarrea è ridotta di 1.05 giorni se il probiotico è dato a una dose superiore ai  $10^{10}$  CFU/die, ma l'elevatissima eterogeneità degli studi ( $I^2=98\%$ ) sostanzialmente annulla la validità di questa analisi. Una metanalisi eseguita nel 2002 che ha raccolto solo RCT eseguiti in modo rigoroso e in doppio cieco ha trovato una riduzione della durata della diarrea di 0.7 giorni nel gruppo di bambini che utilizzavano il probiotico [11]. Simili considerazioni si possono fare anche per il *S. boulardii*, l'altro probiotico con forte raccomandazione di efficacia secondo la position paper dell'ESPGHAN per la gestione della gastroenterite acuta. Inoltre, non siamo a conoscenza del numero dei bambini da trattare per avere la risoluzione della sintomatologia di un bambino. Al di là di questo modesto esito clinico, il punto cruciale non è conoscere o ricercare l'esito "durata della diarrea" o "numero delle scariche", ma la quantità di feci o liquidi persi. È questo l'esito più importan-

te da conoscere nel trattamento di una gastroenterite acuta. Infine, non riprendiamo il confronto sul trattamento con i probiotici per le coliche del lattante in quanto già discusso altre volte (AdM 11.2013, AdM 4.2014, Newsletter pediatrica 2014.4) se non per sottolineare ancora una volta la scarsa qualità metodologica complessiva dei numerosi studi sull'argomento probiotici e salute pediatrica.

Dalle prime indicazioni sul trattamento per la gastroenterite o per la diarrea da antibiotico, oggi i probiotici vengono sperimentati e utilizzati in numerose condizioni, dalla prevenzione delle malattie respiratorie o per patologie neurologiche o psichiatriche [12-14]. La disponibilità di questi prodotti nelle farmacie, parafarmacie e nei punti vendita alimentari sotto forma di integratori alimentari tradizionali e alternativi (omeopatici, fitoterapici), la continua messa in vendita di nuove formulazioni e la informazione diffusa sia direttamente ai medici che attraverso campagne pubblicitarie a tutta la popolazione, ne fanno tra i più venduti alimenti funzionali con stime di oltre 15 miliardi di dollari/anno nel mondo e in Italia oltre i 360 milioni euro/anno [4,15]. A differenza degli USA, in Italia (e più in generale in tutta Europa) è vietata la pubblicità diretta dei farmaci alla popolazione ed è ben noto che negli USA l'informazione commerciale diretta alla popolazione rappresenta un grosso problema, per il conseguente consumo eccessivo e spesso non corretto di farmaci, con possibili effetti dannosi per la salute dell'individuo. Questo limite in Europa viene però aggirato dai prodotti definiti "alimenti funzionali", che sono venduti al di fuori della rigida regolamentazione della distribuzione delle farmacie e per i quali sono consentite campagne pubblicitarie, che promuovono l'utilizzo dell'integratore nella cura o nella prevenzione delle più svariate malattie. Una materia che deve ancora essere sottoposta alla complessa regolamentazione legislativa in Europa, dove la possibilità di dare una indicazione per la salute a un integratore alimentare può avere un forte impatto commerciale per l'industria [16]. La ricerca sul microbiota e microbioma umano, anche se solo agli inizi, è molto promettente e potrà offrire risposte sullo stato di salute e malattia dell'organismo umano. L'utilizzo dei probiotici sembra promettere benefici attualmente ben evidenziati dall'analisi statistica, ma di scarso impatto sulla salute dei bambini. Si devono ancora conoscere le specie di probiotici, i dosaggi e gli eventuali sottogruppi di pazienti nei quali questi trattamenti possono dare i loro benefici. Inoltre, gli interessi commerciali delle industrie in un settore dove la regolamentazione è in perenne discussione possono prevalere nella scelta dei modelli di ricerca scientifica da attuare e sulle informazioni da offrire alla popolazione. In questo scenario dove i conflitti di interesse sono quasi la regola, il pediatra è tenuto a conoscere bene l'effettiva efficacia clinica dell'utilizzo del probiotico e a spiegare adeguatamente ai genitori quali sono i reali benefici che ci si possono aspettare da questo tipo di trattamento.

1. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26164
2. Wu GD, Lewis JD. Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):774-7
3. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the preven-

tion and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69

4. [www.federsalus.it](http://www.federsalus.it)

5. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD004827

6. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52

7. Whyte LA, Al-Araji RA, McLoughlin LM. Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Dec;100(6):308-12

8. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531-9

9. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD003048

10. Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467-76

11. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109(4):678-84

12. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823-8

13. Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. *J Pediatr*. 2015;166(6):1475-81.e1-3

14. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3;2:CD006895

15. Caselli M, Cassol F, Calò G, et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 14;19(10):1527-40

16. <http://www.eufic.org/article/en/page/BARCHIVE/expid/basics-functional-foods/>

---

**Per corrispondenza**

[costpan@tin.it](mailto:costpan@tin.it)