

# Prevenzione della diarrea da antibiotico attraverso i probiotici: uno scenario clinico

Maddalena Marchesi\*, Costantino Panza\*\*

\*Pediatria di famiglia, San Polo d'Enza (Reggio Emilia) \*\*Pediatria di famiglia, Sant'Ilario d'Enza (Reggio Emilia)

## Caso clinico

Gianni, un bambino di 3 anni, presenta una polmonite non complicata per cui deve eseguire terapia antibiotica per 10 giorni. Al termine della prescrizione la madre mi chiede se, in associazione agli antibiotici, è utile somministrare dei probiotici per evitare che sviluppi diarrea. Qual è il consiglio più corretto da dare alla mamma di Gianni?

## Background

Il microbiota intestinale, cioè l'insieme dei microrganismi che colonizzano l'intestino umano è costituito principalmente da batteri. La composizione del microbiota intestinale è diversa da persona a persona ed è influenzata dalla dieta, dallo stile di vita, dalla genetica dell'ospite, dalla prima colonizzazione intestinale, dai trattamenti farmacologici e dalle malattie [1,2]. Il trattamento con gli antibiotici può disturbare la composizione del microbiota determinando diversi sintomi, tra cui il più significativo è la diarrea, spesso associata a guazzamenti, urgenza a evacuare e dolore addominale crampiforme. In particolare, antibiotici come le aminopenicilline, le cefalosporine, la clindamicina, che agiscono sugli anaerobi, sono più frequentemente associate a diarrea [3]. Gli antibiotici infatti colpiscono la normale flora microbica determinando la sovracrescita opportunistica di alcuni patogeni, tra cui specie del genere *Staphylococcus*, *Candida*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* e *Clostridium*. Oltre ad alterazioni della microflora intestinale, la diarrea da antibiotici (AAD) è associata ad alterazioni dell'integrità della mucosa e del metabolismo di vitamine e minerali.

L'incidenza della AAD nella popolazione pediatrica varia dall'11% al 40% a seconda della definizione di diarrea e dell'età, e può verificarsi in qualsiasi momento del trattamento [4]. La definizione di AAD secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità indica la presenza di 3 o più evacuazioni liquide nelle 24 ore, anche se spesso nelle ricerche pediatriche la diarrea non è definita o è definita da un numero uguale o maggiore di 2 o 3 evacuazioni di feci anormali, semiliquide o malformate, per 24-48 ore.

Per la diarrea da antibiotici si distinguono fattori di rischio legati all'ospite e fattori di

**TABELLA 1** Fattori di rischio associati alla diarrea da antibiotici (da voci bibliografiche 5,6)

Fattori di rischio per la diarrea da antibiotici	
FATTORI LEGATI ALL'OSPITE	FATTORI LEGATI ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA
Età < 6 anni o > 65 anni	Antibiotici ad ampio spettro
Malattie croniche, in particolare gastrointestinali; immunodepressione, storia di AAD	Antibiotici ad elevata escrezione biliare
Lunghezza dell'ospedalizzazione	Terapie antibiotiche prolungate
Chirurgia maggiore o gastrointestinale	Cicli antibiotici ripetuti
Sondino naso-gastrico	Terapie antibiotiche combinate

rischio legati alla terapia antibiotica (**Tabella 1**) [5,6].

La diarrea da *Clostridium difficile* può essere più severa; colpisce soprattutto pazienti anziani, immunocompromessi e ospedalizzati e può determinare alterazioni elettrolitiche, colite pseudomembranosa, megacolon tossico e, raramente, morte [7]; nei bambini è rara [8].

I probiotici sono microrganismi vivi che possono apportare un beneficio alla salute dell'ospite migliorando la composizione del microbiota intestinale; affinché questo avvenga devono essere somministrati vivi e in adeguate quantità (nell'ordine dei miliardi di unità formanti colonie: CFU/giorno). Quelli più frequentemente utilizzati sono batteri del genere *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* e il lievito *Saccaromyces boulardii*.

## Domanda strutturata

In un bambino sano che deve eseguire terapia antibiotica [POPOLAZIONE] la somministrazione di probiotici [INTERVENTO] rispetto alla loro non assunzione [CONFRONTO] è efficace e sicura nel ridurre il rischio di diarrea da antibiotici [OUTCOME]?

## Strategia di ricerca

Abbiamo ricercato sulla banca dati secondaria Cochrane Library, dove troviamo una revisione sistematica (RS) sulla diarrea da *Clostridium difficile* e una sulla diarrea da antibiotici [8,9].

Su Pubmed abbiamo eseguito la ricerca con la stringa: "probiotics" AND "prevention antibiotic-associated diarrhea". In questa ricerca abbiamo utilizzato i seguenti limiti: Rando-

mized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Child: birth-18 years.

Sono emersi 31 articoli, tra cui 21 di interesse per la nostra ricerca. Dalla lettura degli abstract o dell'articolo scartiamo 6 RS (versioni non aggiornate di quelle già selezionate) e 10 RCT perché già inseriti nelle RS o in quanto utilizzano yogurt senza definizione dei probiotici utilizzati. Infine, selezioniamo due RS [10,11] e un RCT non considerato nelle revisioni sistematiche selezionate [12].

## Discussione

La RS del 2013 a cura della Cochrane collaboration [8] valuta l'efficacia dei probiotici sulla diarrea da *Clostridium difficile* causata da antibiotici. La revisione raccoglie 23 trial, di cui 3 eseguiti su popolazione pediatrica per un totale di 645 bambini (**Tabella 2**). In tutti e tre gli studi la diarrea è definita come 3 o più scariche di feci liquide per due o più giorni misurate entro 2 settimane dall'inizio della terapia antibiotica. L'incidenza di diarrea da *Clostridium difficile* nei tre studi è di 7 casi su 300 nel gruppo di trattamento e di 18 su 345 nel gruppo di controllo. Il numero di pazienti da trattare per avere efficacia del probiotico in un paziente (NNT) calcolato sui tre studi è di 35 bambini.

La RS Cochrane del dicembre 2015 [9] raccoglie 23 studi che hanno misurato l'efficacia dell'utilizzo di probiotici nella prevenzione della diarrea da antibiotico su una popolazione pediatrica. I diversi tipi di probiotici sono stati utilizzati singolarmente (11 studi) o in associazione (2 studi doppia

**TABELLA 2** Principali risultati contenuti negli studi considerati nello scenario clinico

SCOPO DELLA RS O RCT (VOCE BIBLIOGRAFICA)	N. BAMBINI	PROBIOTICO	DOSE (CFU/DIE)	RISULTATI	NNT
Prevenzione diarrea da <i>C. difficile</i> (8)	645	<i>L. rhamnosus</i> GG 53103 <i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG	40x10 <sup>9</sup> CFU/die ( <i>L. rhamnosus</i> ), 10x10 <sup>9</sup> CFU/die ( <i>S. boulardii</i> ), 2x10 <sup>10</sup> CFU/die ( <i>L. rhamnosus</i> )	RR 0,40; IC 95% 0,17-0,96, I2=0,0%	35
Prevenzione diarrea da <i>C. difficile</i> (10)	579	<i>Saccharomyces boulardii</i>	da 200 mg a 1 g/die	RR 0,25; IC 95% 0,08-0,73	21
Prevenzione diarrea da antibiotici (9)	3989 *(4529)	<i>Bacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium butyricum</i> <i>Lactobacilli</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Leuconostoc cremoris</i> <i>Saccharomyces</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	da 5 fino a 40x10 <sup>9</sup> CFU	RR 0,46; IC 95% 0,35 -0,61, I2=55% *(RR 0,69; IC 95% 0,5-0,89; I2=63%)	10 *(21)
Prevenzione diarrea da antibiotici (10)	1653	<i>Saccharomyces boulardii</i>	da 200 mg a 1 g/die	RR 0,43; IC 95% 0,3-0,6	8,3
Prevenzione diarrea da antibiotici (11)	585	<i>Lactobacillus</i>	da 2x10 <sup>9</sup> fino a 4x10 <sup>10</sup>	RR 0,44; IC 95% 0,18-1,08	**non eseguito
Prevenzione diarrea da antibiotici (12)	72	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	5,2x10 <sup>9</sup> ( <i>L. rhamnosus</i> ) 5,9x10 <sup>9</sup> ( <i>B. lactis</i> ) 8,3x10 <sup>9</sup> ( <i>L. acidophilus</i> )	p 0,025 (non riportato l'IC 95%)	6,2

\* secondo l'analisi per sensibilità

\*\* non eseguito per significatività statistica assente

- **NNT** (Number Needed to Treat): indica il numero di pazienti da trattare per ottenere il beneficio in uno di essi.
- **RR** (Rischio Relativo): indica di quanto si riduce il rischio di sviluppare l'AAD nei pazienti che hanno assunto i probiotici. Un RR di 1 indica che non c'è differenza tra il trattamento e il placebo, un RR <1 indica che i probiotici danno un beneficio, es. un RR 0,5 significa che il rischio di AAD è dimezzato in chi assume i probiotici, un RR di 0,3 che il rischio di AAD si riduce di circa 1/3, ecc.
- **IC 95%** (Intervallo di Confidenza): è una misura statistica che indica che, se lo studio venisse ripetuto 100 volte, in 95 di esse il risultato sarebbe compreso nell'intervallo indicato; più l'IC è stretto più il risultato dello studio è significativo; un IC che va da un n° <1 a un n° >1 rende non statisticamente significativo il risultato.

associazione, 3 studi tripla associazione, 1 quadrupla, 1 studio associazione di 7 probiotici e 1 di 10 probiotici). Per 13 studi il rischio di bias è stato considerato elevato o non chiaro, per gli altri 10 basso. Non considerando i persi al follow-up, l'incidenza complessiva della AAD valutata dalla metanalisi è risultata dell'8% (163/1992) nel gruppo dei trattati verso il 19% (364/1906) nel gruppo di controllo. L'analisi GRADE ha indicato una qualità di evidenza moderata. Il beneficio rimane statisticamente significativo anche nell'analisi per sensibilità ponendo che un 60% dei persi al follow-up nel gruppo dei probiotici abbia sviluppato diarrea verso un 20% nel gruppo di controllo; con questo tipo di analisi l'incidenza dell'AAD risulta del 14% (330/2294) nel gruppo trattato con probiotici verso il 19% (426/2235) in quello di controllo con un NNT di 21 (Tabella 2). Nessuno dei 16 studi che hanno riportato gli effetti collaterali (n. 2455 bambini) segnala reazioni avverse importanti. Tra le reazioni avverse minori riportate segnaliamo: rash cutanei, nausea, meteorismo intestinale, guazzamenti, dolore addominale, vomito, dolore toracico, stipsi, disturbo del gusto, perdita di appetito senza una differenza significati-

va tra trattati e controlli. Tra i diversi tipi di probiotici utilizzati il *Lactobacillus rhamnosus* o il *Saccharomyces boulardii* nelle quantità di 5 fino a 40x10<sup>9</sup> CFU/die sono risultati quelli più efficaci e sicuri, anche se il NNT è 10 (Tabella 2). Gli Autori della revisione concludono che è prematuro trarre delle conclusioni sull'efficacia e la sicurezza dei probiotici in età pediatrica. È necessario infatti standardizzare la definizione di AAD e come essa viene misurata. Dalla revisione emerge che vi è un beneficio clinico scarso dalla somministrazione di probiotici. In chi li ha assunti e ha sviluppato diarrea, questa è durata in media mezza giornata in meno e le evacuazioni sono state ridotte di circa un terzo (Tabella 3).

La RS sull'efficacia del *Saccharomyces boulardii* [10] raccoglie 6 RCT ed evidenzia una riduzione del rischio dal 20,9% all'8,8% con un NNT di 8,3 che diventa 9,3 se si escludono i trattamenti antibiotici per l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*. Il *S. boulardii* riduce anche il rischio di diarrea associata al *Clostridium difficile* (2 RCT, n 579 bambini) con un NNT di 21. La definizione di diarrea non era presente per 2 RCT, mentre 3 RCT indicavano la

presenza di 3 o più scariche/die per 48 ore e 1 RCT 3 o più scariche in 24 ore; i dosaggi del *S. boulardii*, inoltre, variavano tra i diversi studi (Tabella 2).

Il ruolo del *Lactobacillus* è oggetto di una RS che ha raccolto 4 RCT in popolazioni pediatriche (di età da 2 settimane a 14 anni) [11]. Il probiotico utilizzato è il *Lactobacillus rhamnosus* GG in 3 studi e *Lactinex*® in 1 studio. Nella metanalisi gli Autori non rilevano una significatività statistica apprezzabile (p=0.07) e segnalano una elevata eterogeneità (I<sup>2</sup> 79%) (Tabella 2).

Nello studio finanziato da Parmalat Australia e pubblicato su *BMJ Open* nel 2015 i probiotici sono stati somministrati in 34 bambini che eseguivano terapia antibiotica, tramite 200 mg/die di yogurt Vaalia, uno yogurt facilmente reperibile nei supermercati (Tabella 2) [12]. Il gruppo di confronto, 36 bambini, assumeva invece 200 mg di yogurt al giorno contenenti *S. thermophilus* (4,4x10<sup>4</sup> CFU/die) e *L. bulgaricus* (1,2x10<sup>3</sup> CFU/die). Lo studio era stato disegnato per ottenere come risultato una riduzione del 25% nella frequenza della diarrea in corso di terapia antibiotica in chi assumeva lo yogurt

TABELLA 3 Sintesi dei risultati della revisione Cochrane 2015 (modificata da voce bibliografica 7)

Probiotici in associazione agli antibiotici per prevenire la diarrea da antibiotici					
OUTCOME	RISCHIO ASSOLUTO (IC 95%)		DIMENSIONI DELL'EFFETTO Rischio relativo (RR) Differenza di rischio (RD) (IC 95%)	NUMERO DI PARTECIPANTI	QUALITÀ DELL'EVIDENZA (GRADE)
	Rischio nei controlli	Rischio nei trattati con probiotici			
<b>INCIDENZA DELLA DIARREA</b> Follow-up 1-12 settimane	191/1000	88/1000 (67-116)	RR 0,46 (0,35-0,61)	3898 (22 RCT)	MODERATA ⊕⊕⊕○
<b>EVENTI AVVERSI</b> Follow-up 1-4 settimane	35/1000	33/1000 (15-72)	RD 0.00 (da -0,01 a 0,01)	2455 (16 RCT)	MOLTO BASSA ⊕○○○
<b>DURATA DELLA DIARREA</b>		La durata media della diarrea nei trattati è stata di 0,6 giorni inferiore (1,18-0,02 giorni)		897 (5 RCT)	BASSA ⊕⊕○○
<b>FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI</b>		La frequenza media nel gruppo d'intervento è stata di 0,3 volte inferiore rispetto ai controlli		425 (4 RCT)	BASSA ⊕⊕○○

con probiotici. In questo studio veniva definita diarrea lieve la presenza di feci morbide (corrispondenti al numero 5 della Bristol chart [13] per 2 evacuazioni al giorno per oltre 2 giorni e diarrea severa la presenza di feci cremose o acquose (corrispondenti al numero 6,7 secondo la classificazione della Bristol chart) per 3 o più volte al giorno per 2 o più giorni. Sei su 34 bambini nel gruppo placebo ha sviluppato diarrea definita dallo studio severa, contro nessun paziente nel gruppo dei trattati ( $p=0,025$ ). La significatività ottenuta è risultata indipendente dalla quantità di yogurt assunta e dalla aderenza alla terapia. Anche in questo studio la definizione di diarrea si conferma poco utile dal punto di vista clinico: lo studio non considera la frequenza delle scariche in relazione all'età del bambino, non esegue l'analisi secondo l'intenzione a trattare e non riporta gli intervalli di confidenza, misura utile per la credibilità della significatività statistica. Il NNT per ridurre di almeno una evacuazione varia da 5 a 9 a seconda dello scenario considerato.

Dall'analisi della letteratura emerge che i parametri considerati per stabilire se i probiotici sono efficaci nel prevenire l'AAD sono inadeguati: non sono attualmente disponibili dati per capire in che misura i probiotici riducano forme clinicamente significative di diarrea come quella che causa disidratazione o quella che, pur non causando disidratazione, può indurre a sospendere il trattamento antibiotico. Il problema sta principalmente nella definizione

degli outcome considerati: alcuni studi non definiscono nemmeno la diarrea, negli altri essa varia da un minimo di 1 evacuazione di feci anomale al giorno a 3 o più evacuazioni di feci liquide per almeno 2 giorni.

### Conclusioni

I risultati degli studi analizzati suggeriscono un beneficio clinico modesto dall'uso dei probiotici nella prevenzione della diarrea da antibiotici. Il numero di soggetti da trattare è elevato rispetto al beneficio clinico che ne deriva (evitare una o più evacuazioni di feci non formate per uno o più giorni) con un costo/efficacia di questa terapia poco proporzionato. Inoltre, deve essere definito un dosaggio ideale (quantità, numero dosi/die, durata) e i ceppi di probiotici più efficaci, anche in relazione al tipo di trattamento antibiotico effettuato. Informo la mamma di Gianni che il beneficio dei probiotici, in questo caso, è poco importante dal punto di vista clinico (una possibile riduzione di 1 o 2 scariche per anche un solo giorno) e per un solo bambino trattato su 10. La mamma decide di non acquistare i probiotici.

✉ [madi.marchesi@gmail.com](mailto:madi.marchesi@gmail.com)

### Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

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;11:774-7.

3. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiology* 2008;3:563-7.

4. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J of Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2003;37:22-6.

5. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:521-6.

6. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16:292-307.

7. Berrington A, Borriello SP, Brazier J, et al. National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health. *J Hospital Infection* 2004;56(Suppl 1):1-38.

8. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.

9. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD004827.

10. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793-801.

11. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30:119-26.

12. Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, et al. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2015;5.1:e006474.

13. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, et al. Reliability and validity of a modified Bristol stool form scale for children. *J Pediatr* 2011;159:437-41.e1.