

# Il Lactobacillus Rhamnosus GG non dà vantaggi nel trattamento della gastroenterite acuta nel bambino: risultati di un RCT

Schnadower D, Tarr PI, Casper TC et. al.

**Lactobacillus Rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children**

NEJM 2018; 379: 2002-2014

*La gastroenterite acuta rappresenta una delle più frequenti patologie diagnostiche in età pediatrica, sia nei paesi in via di sviluppo che nei Paesi Occidentali. Attualmente, le strategie terapeutiche, indicate dalle linee guida, consistono nel controllo dei sintomi e nella prevenzione della disidratazione e del contagio. Non esistono invece, ad oggi, dati forti a supporto dell'efficacia dei probiotici nel migliorare il decorso e il controllo dei sintomi nelle gastroenteriti. Il loro utilizzo è tuttavia frequente. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo, riguardante bambini con gastroenterite acuta, ha testato l'efficacia dell'utilizzo del Lactobacillus Rhamnosus GG (uno dei probiotici più frequentemente raccomandato ed utilizzato) nel prevenire lo sviluppo di una forma moderata-severa e nel controllo dei sintomi. Lo studio, di buona qualità metodologica, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti, mettendo in dubbio l'utilità di tale probiotico nelle gastroenteriti acute.*

## **The Lactobacillus Rhamnosus GG does not give advantages in the treatment of acute gastroenteritis in children, results of an RCT**

*Acute gastroenteritis is one of the most frequent pathologies diagnosed in pediatric age, both in developing countries and in Western countries. Currently, the therapeutic strategies, indicated by Guidelines, consist in the control of symptoms and prevention of dehydration and infection. However, there are currently no strong data supporting the efficacy of probiotics in improving the course and control of symptoms in gastroenteritis. Nevertheless, their use is frequent. This randomized double-blind controlled trial versus placebo regarding children with acute gastroenteritis tested the efficacy of Lactobacillus Rhamnosus GG, one of the most frequently recommended and used probiotics in preventing the development of a moderate-severe form and in controlling symptoms. The study, of good methodological quality, showed no significant differences between the two groups of patients, questioning the usefulness of this probiotic in acute gastroenteritis.*

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Studio prospettico, randomizzato in doppio cieco per verificare se l'utilizzo del probiotico Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG) nel trattamento della gastroenterite acuta riduca la percentuale di bambini con gastroenterite moderata grave rispetto al placebo.

### **Popolazione**

971 bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 4 anni di età con gastroenterite acuta diagnosticata in 10 Reparti di Pronto Soccorso negli Stati Uniti.

La gastroenterite acuta è stata definita dalla presenza di >3 episodi di feci liquide al giorno da meno di 7 giorni, indipendentemente dalla presenza di vomito.

#### *Criteria di esclusione:*

- condizioni a rischio di batteriemia (immunocompromissione, uso di steroidi sistemici nei 6 mesi precedenti, presenza di catetere venoso centrale, anomalie strutturali cardiache, storia di prematurità in chi avesse meno di 6 mesi all'arruolamento);
- malattie gastrointestinali croniche (malattie infiammatorie intestinali croniche);
- condizioni cliniche contemporaneamente presenti: pancreatite, vomito biliare, ematochezia;
- allergia nota al LGG o a cellulosa microcristallina o a eritromicina, clindamicina, betalattamici (farmaci che sarebbero eventualmente stati usati in caso di infezione invasiva da LGG);
- caregiver di lingua diversa da inglese o spagnolo.

### **Intervento**

483 bambini (49.7%) hanno ricevuto LGG alla dose di 10<sup>10</sup> u.f.c per due volte al giorno per 5 giorni.

### **Controllo**

488 bambini (50.3%) hanno ricevuto un placebo con la stessa modalità dei trattati (2 assunzioni al giorno per 5 giorni).

### **Outcome / Esiti**

L'esito primario è stato il riscontro di diarrea moderata-severa, definita sulla base dello score di Vesikari modificato (punteggio >9/20) (**Tabella**) al 14° giorno dall'arruolamento.

#### *Esiti secondari:*

- frequenza e durata di diarrea e vomito;
- incidenza di visite non programmate per diarrea nei 14 giorni successivi all'arruolamento;
- numero di giorni di scuola persi dai partecipanti allo studio;
- ore di lavoro perse da parte dei care-givers;
- tasso di trasmissione intra-domiciliare.

*Esiti di sicurezza:* infezione extra-intestinale da L. Rhamnosus, effetti collaterali e eventi avversi (come insorgenza di patologie concomitanti).

## Tempo

L'arruolamento è stato condotto dal 07/2014 al 06/2017.

I pazienti sono stati seguiti per 1 mese dall'arruolamento. I caregiver dovevano compilare un diario quotidiano dei sintomi; venivano poi contattati per e-mail o per telefono con recall quotidiano per i primi 5 giorni, quindi a 14 giorni e dopo 1 mese (quest'ultimo contatto per la sola raccolta di informazioni circa eventi avversi).

## Risultati principali

Hanno completato lo studio 943 bambini (97.1%) con età mediana di 1.4 anni (range IQR 0.9-2.3), di cui il 52.9% di sesso maschile. Lo score di Vesikari modificato al 14° giorno dopo l'arruolamento è stato >9 nell'11.8% dei bambini nel gruppo dei trattati e nel 12.6% dei bambini nel gruppo di controllo; il rischio relativo è stato di 0.96, IC 95% 0.68, 1.35 (p=0.83). Non sono state evidenziate differenze tra il gruppo dei trattati e il gruppo di controllo per quanto riguarda nessuno degli esiti secondari, nemmeno analizzando alcune variabili quali età, durata dei sintomi pre-arruolamento, uso di antibiotici nei 14 giorni precedenti, tipo di patogeno isolato. La somministrazione del probiotico è risultata sicura (nessun caso di infezione extraintestinale) e non si sono verificati effetti collaterali o eventi avversi in entrambi i gruppi.

## Conclusioni

Nei bambini di età inferiore ai 4 anni con gastroenterite acuta l'assunzione di LGG per 5 giorni rispetto al placebo non ha portato ad una riduzione dei casi di gravità moderata/severa rispetto al placebo.

## Altri studi sull'argomento

Nel 2010 una revisione Cochrane che ha incluso 63 studi, randomizzati o semirandomizzati, di cui 56 pediatrici, per un totale di 8014 partecipanti, ha valutato l'effetto dei probiotici nel corso di diarrea infettiva. 46 studi hanno testato un singolo probiotico, 17 studi invece hanno testato una combinazione da 2 a 8 probiotici. I 3 principali probiotici studiati sono stati *Lactobacillus GG* (13 RCTs), *Saccharomyces boulardii* (10 RCT), and *Enterococcus lactic acid bacteria SF68* (5 RCT). E' stata osservata una riduzione significativa della durata della diarrea (24.76 ore) e della frequenza delle scariche. I trial differivano però nella definizione utilizzata di diarrea acuta, della sua durata e nel rischio di bias; inoltre erano stati realizzati in setting molto differenti e variavano per le caratteristiche dei partecipanti, per il tipo di probiotici e i dosaggi utilizzati. Nelle conclusioni gli autori sottolineavano la necessità di ulteriori ricerche per guidare l'utilizzo di particolari probiotici in specifici gruppi di pazienti [1]. Una revisione del 2013 basata su 15 RCT (2.963 partecipanti) ha confermato la superiorità di *Lactobacillus GG* nel ridurre la durata della diarrea rispetto al placebo o al mancato trattamento, con una differenza media di -1.05 giorni; tuttavia non è stato trovato alcun effetto sul volume delle feci e quindi essenzialmente sulla disidratazione (che è poi il vero indicatore di gravità della diarrea). La dose  $\geq 10^{10}$  ufc è risultata più efficace dei dosaggi inferiori, soprattutto

nei pazienti provenienti dall'area geografica Europea [2]. Nonostante tutto, le raccomandazioni ESPGHAN del 2014 sostengono che la somministrazione di specifici probiotici efficaci, *Lactobacillus Rhamnosus GG* e *Saccharomyces Boulardii*, riduce la durata della degenza ospedaliera e, in aggiunta alla reidratazione per via orale (che resta comunque il trattamento chiave da attuare il prima possibile), può ridurre la durata e l'intensità dei sintomi in corso di gastroenterite acuta (raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità). Si sottolinea che gli effetti dei probiotici sono ceppo specifici e la sicurezza e gli effetti clinici di un probiotico, dimostrati tramite un trial clinico randomizzato-controllato, non possono essere attribuiti automaticamente anche agli altri probiotici. Nelle conclusioni si afferma comunque la necessità di ulteriori ricerche [3]. Conclusioni differenti sono riportate da una successiva revisione sistematica del 2015 secondo cui l'utilizzo routinario dei probiotici in pazienti di età inferiore ai 18 anni con gastroenterite, seguiti ambulatorialmente, a oggi non può essere raccomandato; sono stati analizzati 31 RCT (4.444 pazienti) per valutare il trattamento della gastroenterite nei paesi ad alto reddito. Oggetto di valutazione sono stati la terapia reidratante orale, gli antiemetici, i probiotici e la velocità d'idratazione endovenosa. Sei studi, coinvolgenti 1.170 pazienti sono andati a valutare differenti probiotici, 5 hanno confrontato un singolo probiotico rispetto al placebo, 1 multipli ceppi rispetto al placebo. I probiotici presi in esame singolarmente erano differenti nei 5 lavori e non sono state riportate differenze statisticamente significative tra il singolo probiotico ed il placebo [4]. Anche le linee guida NICE 2009, che al controllo del 2018 sono state confermate in mancanza di nuove evidenze con influenza sulle raccomandazioni, non contemplano l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della gastroenterite acuta. Pur riconoscendo che gli studi sulla terapia con probiotici riportano spesso effetti favorevoli sulla durata della diarrea o frequenza delle scariche, evidenziano in molti di questi delle limitazioni metodologiche, di variabilità del setting, dei probiotici utilizzati e regimi di trattamento [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio, grazie alla buona qualità delle evidenze riportate, aggiunge informazioni a sostegno della non indicazione a somministrare probiotici nel corso di diarrea acuta, come ben evidenzia anche l'editoriale di accompagnamento [6].

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** studio di buona qualità metodologica (Score scala Jadad = 5). Il tasso di dispersi al follow-up è stato basso (solo il 2.9%) e ugualmente ripartito nei due bracci dello studio. I criteri di esclusione sono ragionevoli, tra di loro nel testo manca "l'assunzione di probiotici nelle settimane precedenti l'arruolamento": dalla tabella riassuntiva si evince però che 83 pazienti (11%) sono stati esclusi per tale motivo. Il tasso di aderenza è stato abbastanza alto e comunque sovrapponibile nei due gruppi (assunte almeno 7 dosi su 10 nel 86.5% dei casi vs 87.8% dei controlli); la popolazione del trial è peraltro una popolazione selezionata: 1.155 su 2.172 arruolati non hanno accettato di entrare

Tabella. Vesikari score modificato

	0 punti	1 punti	2 punti	3 punti
Durata della diarrea (ore)	0	1 – 96	97 – 120	≥ 121
Max n. di scariche diarroiche/24h	0	1 – 3	4 – 5	≥ 6
Durata del vomito (ore)	0	1 – 24	25 – 48	≥ 49
Max n. di vomiti/24h	0	1	2 – 4	≥ 121
Temperatura rettale max	< 37° C	37.1 – 38.4° C	38.5 – 38.9° C	≥ 39° C
Visite supplementari non programmate	Nessuna	NA	Cure Primarie	Pronto Soccorso
Trattamento	Nessuno	Reidratazione ev	Ospedalizzazione	NA

nello studio. E' pertanto possibile che coloro che hanno partecipato alla randomizzazione siano i più motivati.

**Esiti:** gli esiti sia primari sia secondari sono clinicamente rilevanti e ben definiti. Lo score utilizzato per valutare la gravità della diarrea è validato per la popolazione pediatrica e può essere utilizzato e replicato nel contesto delle cure primarie.

**Conflitto di interesse:** dichiarata l'assenza di conflitto di interesse.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** i bambini arruolati hanno caratteristiche sovrapponibili a quelle dei bambini che afferiscono ai nostri ambulatori di pediatria di base e di pronto soccorso; in particolare l'età media dei pazienti arruolati riguarda quelli a maggior rischio di disidratazione (1.4 anni - range IQR 0.9-2.3). Una differenza potrebbe riguardare la più recente introduzione della vaccinazione universale per Rotavirus in Italia (corte di nascita 2017) che potrebbe essere responsabile di una differente distribuzione eziologica. (I dati di questo studio comunque non cambiano anche quando analizzati per positività o meno del Rotavirus).

**Tipo di intervento:** dai risultati dello studio si ricava che non vi sono prove per raccomandare l'assunzione del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* R0011, in corso di diarrea acuta.

**Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano \* e dai pediatri in formazione della scuola di Specialità in Pediatria - Università degli Studi di Parma \*\*:**

\* Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzarotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

\*\* Serena Massa, Adriana Rosa Fracchiolla, Giovanni Marco Camporeale, Maria Rosaria Caramia, Sara Monaco.

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048
2. 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;38:467-76
3. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. 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
4. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. (2015) Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 10(6): e0128754
5. National Institute for Health and Care Excellence. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management: clinical guidelines CG84. April 2009
6. La Mont JT. Probiotics for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med 2018;379(21):2076-2077