

Il trattamento con probiotico combinato *Lactobacillus Rhamnosus* e *Lactobacillus helveticus* non dà vantaggi nella gastroenterite acuta nel bambino

Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin B.Sc, et al.

Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis

NEJM 2018; 379: 2015-26

*Le gastroenteriti acute nei bambini rappresentano, ogni anno, una percentuale cospicua degli accessi in Pronto Soccorso, e presentano inoltre un alto tasso di ospedalizzazione. Attualmente, le strategie terapeutiche raccomandate consistono nel controllo dei sintomi, nella prevenzione della disidratazione e del contagio. L'utilizzo dei probiotici viene tuttavia spesso raccomandato nelle enteriti acute, anche se esistono limitate evidenze di efficacia. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha testato l'efficacia di due probiotici associati, *Lactobacillus Rhamnosus* e *Lactobacillus Helveticus*, nel prevenire lo sviluppo di una gastroenterite moderata-severa, nonché la loro capacità di controllarne i sintomi. Lo studio, di buona qualità metodologica, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti, mettendo in dubbio l'utilità dei probiotici nel migliorare gli esiti delle gastroenteriti acute infantili.*

Treatment with the combined probiotic *Lactobacillus Rhamnosus* and *Lactobacillus helveticus* does not bring benefits to acute gastroenteritis in the child

*Acute gastroenteritis in children represent, every year, a great percentage of the accesses in ED with a high rate of hospitalization. Currently, the recommended therapeutic strategies are symptom control, prevention of dehydration and infection. However, the use of probiotics is often recommended in acute enteritis, despite the limited evidence of efficacy. This randomized double-blind placebo trial tested the efficacy of two associated probiotics, *Lactobacillus Rhamnosus* and *Lactobacillus Helveticus*, in preventing the development of moderate-severe gastroenteritis, as well as their ability to control symptoms. The study, of good methodological quality, showed no significant differences between the two groups of patients, questioning the usefulness of probiotics in improving the outcomes of acute gastroenteritis in children.*

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato in doppio cieco per valutare se la somministrazione per 5 giorni di una miscela di 2 ceppi di probiotici (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 e *L. helveticus* R0052), sia superiore al placebo nel prevenire lo sviluppo di gastroenterite moderata-severa e nel migliorare il decorso della malattia nei bambini con diagnosi clinica di gastroenterite acuta.

Popolazione

886 bambini di età 3 – 48 mesi con gastroenterite acuta valutati presso 6 Dipartimenti di Emergenza universitari di 3° livello in Canada. Sono stati inclusi bambini con 3 o più scariche di feci liquide in 24 ore, sintomi di vomito o diarrea da meno di 72 ore, e diagnosi clinica di gastroenterite acuta. Sono stati esclusi i bambini o loro conviventi portatori di catetere vascolare, patologia cardiaca strutturale, immunocompromessi o in terapia immunosoppressiva. Altri criteri di esclusione: ematochezia, vomito biliare, patologia cronica gastrointestinale, disfunzione o insufficienza epatica, uso di probiotici nei 14 giorni precedenti, allergia alla soia, impossibilità a completare il follow-up, pazienti sottoposti a chirurgia orale o gastrointestinale nei 7 giorni precedenti.

Intervento

444 bambini sono stati allocati a ricevere 2 volte al giorno per 5 giorni una miscela di *Lactobacillus Rhamnosus* R0011 e *L. Helveticus* R0052 in rapporto 95:5 al dosaggio di 4×10^9 ufc, sotto forma di polvere liofilizzata in bustina (sommministrata disciolta in 30 ml di liquido).

Controllo

442 bambini sono stati allocati a ricevere placebo contenuto in bustine di identico aspetto, odore, peso.

Outcome / Esiti

L'esito primario era la presenza di gastroenterite moderata – grave definita da un punteggio di almeno 9 della scala Vesikari modificata, (Tabella) al 14° giorno di follow-up.

Esiti secondari:

- durata della diarrea e durata del vomito dopo l'arruolamento;
- visite non programmate per vomito, diarrea, disidratazione, febbre o rifiuto di assumere liquidi entro 14 giorni dall'arruolamento;
- numero di visite ripetute al Dipartimento di Emergenza, necessità di reidratazione parenterale, ospedalizzazione, numero di giorni di lavoro persi dai genitori, numero di giorni di frequenza della comunità infantile persi dai bambini;
- effetti avversi.

Tempo

Il follow-up è stato di 14 giorni. Lo studio è stato realizzato dal 5 novembre 2013 al 7 aprile 2017.

Risultati principali

Nei 14 giorni successivi all'arruolamento, 108 dei 414 partecipanti (26.1%) assegnati ai probiotici e 102 dei 413 partecipanti (24.7%) assegnati al placebo hanno presentato gastroenterite moderata - grave (OR 1.06; IC 95% 0.77, 1.46; $p=0.72$). Un'analisi multivariata basata su ospedale di appartenenza, età del paziente, numero di episodi di vomito e diarrea nelle 24h precedenti l'arruolamento, positività o meno per rotavirus, assegnazione al gruppo di intervento non ha mostrato beneficio sulla gravità della gastroenterite. Non c'erano differenze significative tra il gruppo probiotico e il gruppo placebo nella durata mediana delle diarrea (52.5 ore e 55.5 ore, rispettivamente; $p=0.31$) o del vomito (17.7 ore e 18.7 ore rispettivamente; $p=0.18$), nella percentuale di partecipanti con visite sanitarie non programmate (30.2% e 26.6%, $p=0.27$) e nella percentuale di partecipanti che hanno riportato eventi avversi (34.8% e 38.7%, $p=0.21$): nel solo gruppo placebo sono stati rilevati eventi avversi gravi (un caso di crisi convulsiva febbrile a 6h dalla prima dose e un caso con diagnosi di Malattia di Kawasaki 3 giorni dopo l'arruolamento).

Conclusioni

Nei bambini condotti in Pronto Soccorso per gastroenterite, la somministrazione per 2 volte al giorno di un probiotico combinato *L. Rhamnosus* - *L. Helveticus* non previene lo sviluppo di gastroenterite moderata-severa nei 14 giorni dopo l'arruolamento.

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 8.014 partecipanti, ha valutato l'effetto dei probiotici nel corso di diarrea infettiva. I trials considerati confrontavano uno specifico probiotico rispetto al placebo. 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 5 RCTs (2.963 partecipanti) ha confermato la superiorità di LGG nel ridurre la durata della diarrea rispetto al placebo, 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 [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, può ridurre la durata e l'intensità dei sintomi in corso di gastroenterite acuta (raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità). Nelle conclusioni si sottolinea 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 nei bambini con gastroenterite seguiti ambulatorialmente a oggi non può essere raccomandato; sono stati analizzati 31 studi (4.444 pazienti) per valutare il trattamento della gastroenterite nei paesi ad alto reddito. Sei studi, coinvolgenti 1.170 pazienti hanno valutato 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; ciascuno studio era un RCT 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 ampio studio metodologicamente ben costruito non supporta l'utilizzo del *Lactobacillus Rhamnosus* con *Lactobacillus Helveticus* nel trattamento della gastroenterite acuta nei bambini come ben evidenzia l'editoriale di accompagnamento [6].

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio di buona qualità (Score scala Jadad = 5): la lista di randomizzazione è stata generata con un sistema Web a blocchi; la randomizzazione è stata stratificata per sede. Dopo l'assegnazione al gruppo è stata preparata e somministrata la prima dose presso il dipartimento di emergenza. E' stata garantita la cecità dei partecipanti, medici e personale coinvolto nello studio. Il follow-up si è basato sulla registrazione quotidiana standardizzata dei sintomi da parte dei genitori per 5 giorni o sino a risoluzione; i dati sono stati raccolti via mail o per telefono i primi 5 giorni, quindi a 14 giorni. L'infezione da Rotavirus A è stata diagnosticata più spesso nei partecipanti del gruppo probiotico (28.7 vs 19.9%), mentre i 2 gruppi risultavano omogenei per le altre caratteristiche. La percentuale di persi al follow-up era bassa (6.8% nel gruppo probiotico e 6.6% nel gruppo placebo); l'analisi è stata realizzata per intention to treat. Gli stessi autori hanno rilevato alcuni limiti dello studio: sia la sintomatologia che l'aderenza sono state rilevate dai genitori, con possibile recall bias; per lo stesso motivo eventuali ulteriori visite non programmate potrebbero essere sfuggite alla rilevazione. Infine la vitalità del probiotico potrebbe aver risentito di eventuale non adeguata conservazione, limitazione comunque sempre possibile nella realtà.

Esiti: sia l'esito primario che gli esiti secondari sono rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Canadian Institutes of Health Research, e altri istituti; un autore ha dichiarato di aver ricevuto rimborsi per collaborazioni con alcune aziende farmaceutiche; il probiotico e il placebo sono stati forniti dal pro-

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	Nessuno	NA	Cure Primarie	Pronto Soccorso
Trattamento	Nessuno	Reidratazione ev	Ospedalizzazione	NA

duzione Lallemand Health Solutions; nessuno dei finanziatori ha avuto alcun ruolo nel disegno e conduzione dello studio.

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). Anche nella nostra realtà c'è un uso diffuso dei probiotici nel trattamento della gastroenterite acuta sia sotto consiglio medico o del farmacista sia su iniziativa delle famiglie. E' pertanto verosimile che i risultati siano trasferibili nel nostro contesto.

Tipo di intervento: disponibile e realizzabile in Italia. In commercio in Italia sono disponibili varie centinaia di prodotti classificati come integratori contenenti probiotici singolarmente o in associazione con vitamine, minerali, etc. per lo più senza indicazione della quantità contenuta. Non è invece disponibile la formulazione di probiotici con la miscela *Lactobacillus Rhamnosus* R0011 e *L. Helveticus* R0052, in rapporto 95:5 utilizzata in questo studio.

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, Mirella 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