

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

Linee guida sul ruolo dei probiotici nella gestione dei disordini gastrointestinali

*Commento a cura di Adriano Cattaneo
Epidemiologo, Trieste*

In parallelo con il crescente interesse scientifico per il microbioma intestinale e i suoi effetti positivi per la salute, è cresciuto l'interesse dell'industria per i probiotici in quanto possibili modulatori, in senso positivo, del microbioma stesso. Questo crescente interesse dell'industria si è tradotto in una pletera di ricerche, in gran parte finanziate dall'industria stessa, e ovviamente in un bombardamento di pubblicità per aumentare vendite e profitti. Cosa che si è puntualmente verificata, complice il fatto che i prodotti contenenti probiotici non sono regolati come farmaci, per cui il marketing può essere selvaggio.

Ma sono veramente utili i probiotici? Ci sono prove di efficacia? Non è facile dirlo. Innanzitutto perché ci sono diverse migliaia di pubblicazioni scientifiche ed è difficile separare il grano dal loglio. Si tratta in gran parte di studi osservazionali che però non possono essere totalmente messi da parte, se si vuole trarre qualche conclusione per lo meno parziale, perché sono pochi gli studi clinici controllati e randomizzati (RCT). Da notare che la maggioranza di queste pubblicazioni scientifiche è gravata da conflitti di interessi. Poi perché i probiotici sono tanti e ne sono stati usati ceppi diversi, da soli o combinati, con formulazioni, posologie e vie di somministrazione diverse, nelle ricerche sugli stessi o su diversi disturbi gastrointestinali, in adulti e bambini. Infine perché molti sono gli esiti presi in considerazione, dalle semplici diarree (incidenza, gravità, durata) all'incidenza e mortalità per enterocolite necrotizzante (NEC).

A tentare di dipanare la matassa ci si è messa l'American Gastroenterological Association (AGA), prima commissionando una revisione della letteratura [1], poi la stesura di linee guida sulla base di questa revisione [2]. Il progetto è stato totalmente finanziato dall'istituto appositamente creato dall'AGA per lo sviluppo di linee guida. Ma la stessa AGA e i suoi iscritti sono ben noti per accettare finanziamenti dall'industria [3]. E infatti molti degli autori sia della revisione sia delle linee guida dichiarano conflitti di interessi per pagamenti di vario tipo ricevuti da industrie farmaceutiche e di alimenti, nonostante siano stati scelti dall'AGA sulla base delle raccomandazioni dell'Institute of Medicine per limitare i conflitti di interessi nell'elaborazione di linee guida [4]. È evidentemente difficile per l'AGA trovare tra i suoi associati degli esperti privi di conflitti di interessi.

La revisione della letteratura è ben fatta, pur non essendo completamente sistematica; esclude, per esempio, le pubblicazioni in lingue diverse dall'inglese. Segue il modello PICO, che i lettori di Quaderni ACP conoscono bene, per formulare le domande e determinare gli esiti di interesse. Cerca nei database giusti le

pubblicazioni da includere o escludere per l'analisi con criteri ben definiti. Usa per l'analisi e l'aggregazione dei risultati i metodi descritti nel manuale per le revisioni Cochrane. Inizia il lavoro di riassunto dell'efficacia partendo da revisioni sistematiche già esistenti e valutate con lo strumento AMSTAR. Classifica infine la forza delle prove di efficacia in base al modello GRADE, quello usato dalla maggioranza degli estensori di linee guida. Consegna quindi a questi ultimi una manciata di revisioni sistematiche e articoli, RCT in primis, su cui basare le raccomandazioni.

E veniamo alle raccomandazioni delle linee guida, tra i cui autori l'AGA ha incluso anche un rappresentante dei pazienti, anche se non è specificato di quale disturbo o malattia, né è rivelato se l'associazione di appartenenza sia indipendente da interessi commerciali. Ci limiteremo, sia per ragioni di spazio che di interesse, alle raccomandazioni che riguardano le malattie dei bambini:

1. Trattamento di infezioni da *Clostridium difficile*. Uso di probiotici non raccomandato per mancanza di prove di efficacia.
2. Prevenzione di infezioni da *Clostridium difficile* in bambini in terapia antibiotica. Raccomandazione con prove di efficacia deboli e condizionale, cioè in base alle preferenze del pediatra e della famiglia del paziente, per l'uso di alcune combinazioni di 2, 3 o 4 tra lattobacilli, saccaromiceti e bifidobatteri.
3. Bambini con malattia di Crohn. Uso di probiotici non raccomandato per mancanza di prove di efficacia.
4. Bambini con colite ulcerosa. Uso di probiotici non raccomandato per mancanza di prove di efficacia.
5. Bambini con pouchite. Raccomandazione con prove di efficacia molto deboli e condizionale per l'uso di una combinazione di 8 ceppi di lattobacilli, saccaromiceti e bifidobatteri.
6. Bambini con intestino irritabile. Uso di probiotici non raccomandato per mancanza di prove di efficacia.
7. Bambini con diarrea acuta. Uso di probiotici non raccomandato.
8. Prevenzione della NEC in neonati pretermine e/o di basso peso. Raccomandazione con prove di efficacia moderate/forti e condizionale per l'uso di alcune combinazioni di 2, 3, 4 o 6 lattobacilli, saccaromiceti e bifidobatteri.

In conclusione, per 5 esiti su 8 i probiotici non sono raccomandati. In 2 casi su 8 la raccomandazione è condizionale, ma basata su prove di efficacia deboli o molto deboli. Solo per la prevenzione della NEC in neonati pretermine e/o di basso peso la raccomandazione, sempre condizionale, si basa su prove di efficacia moderate o forti. La raccomandazione per la NEC si basa su 63 studi, molti dei quali già oggetto di revisioni sistematiche, con esiti multipli: incidenza, gravità, mortalità specifica e generale, e

durata del ricovero ospedaliero. Le prove di efficacia sono moderate o forti per alcune combinazioni di probiotici e alcuni esiti, ma sono deboli o molto deboli per altre combinazioni e altri esiti.

Notare che per la NEC, ma anche per gli altri 7 disordini inclusi nelle linee guida, i termini allattamento e/o latte materno non sono mai usati nelle linee guida. Eppure è ben noto che l'allattamento, o l'alimentazione con latte materno, meglio se della madre ma anche se di donatrice e banca del latte, è l'intervento più efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità per NEC [5,6]. Può darsi che il latte materno sia un concorrente troppo forte rispetto ai probiotici per essere messo in campo.

1. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, Morgan RL. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:708-38
2. Su GL, Ko CW, Bercik P et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705
3. Nusrat S, Syed T, Nusrat S, Chen S, Chen WJ, Bielefeldt K. Assessment of Pharmaceutical Company and Device Manufacturer Payments to Gastroenterologists and Their Participation in Clinical Practice Guideline Panels. *JAMA Netw Open* 2018;1:e186343
4. Institute of Medicine, Consensus report. Clinical practice guidelines we can trust. March 23, 2011
5. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007
6. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017;41:36

Gastroenterology 2020;159:697-705

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders

Grace L. Su,^{1,2} Cynthia W. Ko,³ Premysl Bercik,⁴ Yngve Falck-Ytter,^{5,6} Shahnaz Sultan,⁷ Adam V. Weizman,⁸ and Rebecca L. Morgan⁹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ²Gastroenterology Section, Veterans Administration Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan; ³Division of Gastroenterology, University of Washington Medical School, Seattle, Washington; ⁴Division of Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁵Division of Gastroenterology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; ⁶Louis Stokes Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; ⁷Division of Gastroenterology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Division of Gastroenterology, Mount Sinai Hospital, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ⁹Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

This document presents the official recommendations of the American Gastroenterological Association (AGA) on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. The guideline was developed by the AGA Institute's Clinical Guidelines Committee and approved by the AGA Governing Board. It is accompanied by a technical review that provides a detailed synthesis of the evidence from which these recommendations were formulated. To get a better understanding of these guidelines, we recommend reading the accompanying technical review. Development of this guideline and the accompanying technical review was fully funded by the AGA Institute without additional outside funding. Members of the Guideline Panel and Technical Review Panel were selected by the AGA Governing Board in consultation with the Clinical Guidelines Committee with careful consideration of all Institute of Medicine recommendations for clinical guideline development. A patient representative was also included in the development and review process and had no recommended changes. The guideline and accompanying technical review underwent independent peer review, and a 30-day open public comment period; all comments were collated by the AGA staff and were reviewed and carefully considered by the Guideline Panel and Technical Review teams, respectively. Changes were incorporated in revised documents and where changes were not accepted, a thoughtful response document was created. In accordance with the Clinical Guidelines Committee policies, all clinical guidelines are reviewed annually at the AGA Clinical Guideline Committee meeting for new information. The next update for these guidelines is anticipated in 3 years from publication (2023). Within the last 20 years, there has been increasing recognition and interest in the role of the gut microbiome in gastrointestinal health.¹ Defined by the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization as "live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host,"² probiotics hold the promise of an effective way to alter the microbiome for our benefit. Enthusiasm and popularity within the community for probiotics has led to a multibillion-dollar industry worldwide.³ Because probiotics

are not considered drugs in the United States or Europe, the regulatory status is not the same as would normally accompany a pharmaceutical product. The industry is largely unregulated and marketing of product is often geared directly at consumers without providing direct and consistent proof of effectiveness.^{3,4} This has led to widespread use of probiotics with confusing evidence for clinical efficacy.⁵ It is estimated that 3.9 million American adults used some form of probiotics or probiotics (nutrients that promote growth or beneficial functions of beneficial microbes)⁶ in 2015, an amount that is 4 times that in 2007.^{7,10} Given widespread use and often biased sources of information, it is essential that clinicians have objective guidance for their patients about the appropriate use of and indications for probiotics.

Although there has been a substantial number of studies examining probiotics in various gastrointestinal diseases, the studies have been extremely varied, including differences in the strain of microbes used, dose, and route of administration, as well as the research methodology, including differences in the reporting of end points and outcomes.⁸ Furthermore, most of the studies with probiotics involved a relatively small number of patients compared to trials investigating the effects of pharmacological interventions. Conclusions drawn from meta-analyses or systematic reviews can be misleading if different studies with different patient populations, different reported end points and outcomes, or different strains or combinations of probiotics are grouped together inappropriately.⁹ Within species, different strains can have widely different activities and biologic effects. Many immunologic, neurologic, and biochemical effects of gut microbiota are likely to not only

Abbreviations used in this paper: AGA, American Gastroenterological Association; CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; IBS, irritable bowel syndrome; MD, mean difference; NEC, necrotizing enterocolitis; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk.

Most current article

© 2020 by the AGA Institute
016-5085-5336.00
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.009>