

# Diarrea da antibiotico e probiotici: un matrimonio di scarsa utilità clinica. I risultati di un RCT

Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, et al.

**Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial.**

JAMA Pediatr. 2022;176(9):860-866. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1973.

*L'utilizzo dei probiotici per la prevenzione della diarrea da antibiotici (AAD) è un intervento di dubbia efficacia. Questo studio controllato randomizzato in cieco effettuato su più di 300 bambini tra il 2018 e il 2021 con un probiotico multispecie non ha dimostrato una riduzione del rischio di diarrea da antibiotico quando gli esiti venivano analizzati secondo la definizione più rigorosa. Ha messo in evidenza, inoltre, che le modalità con cui viene definita la AAD hanno un effetto significativo sui risultati degli studi clinici e sulla loro interpretazione.*

## **Antibiotic-induced diarrhea and probiotic: a marriage of little clinical utility. The results of an RCT**

*The use of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea (AAD) is an intervention of questionable efficacy. This blinded randomized controlled trial carried out on more than 300 children between 2018 and 2021 with a multi-species probiotic did not demonstrate a reduction in the risk of antibiotic-associated diarrhea when outcomes were analysed according to the strictest definition. It also highlighted that how AAD is defined has a significant effect on clinical trial outcomes and interpretation.*

## **Metodo**

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

Studio controllato randomizzato multicentrico in quadruplo cieco per valutare l'effetto di un probiotico multispecie sul rischio di diarrea da antibiotico (AAD) nei bambini.

### **Popolazione**

Bambini di età compresa tra i 3 mesi e 18 anni afferenti a 3 ospedali olandesi o 2 ospedali polacchi (ricoverati o ambulatoriali)

*Criteri di inclusione:*

- inizio di un trattamento antibiotico a largo spettro (per bocca o ev) da meno di 24 ore.

*Criteri di esclusione:*

- utilizzo di terapia antibiotica o presenza di diarrea nelle precedenti 4 settimane,
- uso di probiotici, inibitori pompa protonica, lassativi, farmaci antidiarroeici nelle precedenti due settimane,
- infezione severa con invio in terapia intensiva,
- malattia cronica severa (es. neoplasia, MICI, sindrome dell'intestino corto),

- immunodeficit primitivo o secondario,
- allattamento al seno esclusivo,
- alimentazione con sondino naso-gastrico.

### **Intervento**

158 bambini hanno ricevuto entro 24 ore dalla prima dose di antibiotico un prodotto contenente 8 ceppi batterici (Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus W55, Lactocaseibacillus paracasei W20, Lactoplantibacillus plantarum W62, Lactocaseibacillus rhamnosus W71, Ligilactobacillus salivarius W24) per un totale di 10 miliardi di CFU/die divisi in 2 somministrazioni/die durante il trattamento antibiotico e per i 7 giorni successivi per un massimo di 17 giorni.

### **Controllo**

155 bambini hanno ricevuto placebo (uguale sapore, odore e confezionamento) con la stessa posologia.

### **Outcome/Esiti**

*Esito primario:* diarrea da antibiotico definita come 3 o più feci molli o acquose al giorno in un periodo di 24 ore, causate da Clostridioides difficile (nei soli bambini di età > 12 mesi) o di eziologia altrimenti inspiegabile, dopo aver testato per i comuni patogeni diarroici (Adenovirus, Rotavirus, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia).

*Esiti secondari:* diarrea, definita come 3 o più feci molli o acquose al giorno in un periodo di 24 ore indipendentemente dall'eziologia; AAD lieve, definita come 2 o più feci molli o acquose al giorno per un periodo minimo di 24 ore causata da C difficile o di eziologia altrimenti inspiegabile; AAD grave definita come 3 o più feci molli o acquose al giorno per un periodo minimo di 48 ore causata da C difficile o di eziologia altrimenti inspiegabile; durata della diarrea definita come l'intervallo fino alla normalizzazione della consistenza delle feci secondo la Amsterdam Infant Stool scale o la Bristol Stool Form Scale e la presenza di feci normali per 48 ore; diarrea causata da C difficile; interruzione del trattamento antibiotico a causa di diarrea; ospedalizzazione causata da diarrea; necessità di reidratazione endovenosa a causa di diarrea ed eventi avversi.

### **Tempo**

Follow-up di 7 giorni dal termine del trattamento antibiotico,

sino a un massimo di 17 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico. Arruolamento da febbraio 2018 a maggio 2021.

## Risultati principali

Randomizzati 350 bambini (192 maschi; età media, 50 [3-212] mesi); 313 sono stati inclusi nell'analisi per intention-to-treat. Rispetto al placebo (n. 155), il probiotico (n. 158) non ha avuto alcun effetto sul rischio di AAD (rischio relativo RR 0.81; IC 95% 0.49, 1.33). Tuttavia, i bambini nel gruppo probiotico avevano un minor rischio di diarrea indipendentemente dall'eziologia (RR 0.65; IC 95% 0.44, 0.94). Non sono state osservate differenze tra i gruppi per la maggior parte degli esiti secondari, inclusi gli eventi avversi.

## Conclusioni

Un probiotico multispecie non ha ridotto il rischio di diarrea da antibiotico nei bambini se analizzato secondo la definizione più rigorosa. Tuttavia, ha ridotto il rischio complessivo di diarrea durante e per 7 giorni dopo il trattamento antibiotico. Lo studio mostra anche che la definizione di diarrea associata a terapia antibiotica ha un effetto significativo sui risultati degli studi clinici e sulla loro interpretazione.

## Altri studi sull'argomento

I risultati di una revisione sistematica della letteratura del gruppo Cochrane del 2019 (33 studi, 6352 bambini) hanno rilevato una minore incidenza di diarrea nel gruppo che ha ricevuto i probiotici (8%) rispetto al gruppo di controllo (19%) numero di bambini da trattare per ottenere un esito; nel sottogruppo che ha ricevuto probiotici ad alte dosi ( $\geq 5$  miliardi CFU/giorno) l'effetto è stato più marcato (NNT 6); la riduzione delle durata della diarrea (considerata anche di 1 sola scarica al giorno) in chi ha ricevuto i probiotici è stata in media di quasi 1 giorno. Gli autori concludono indicando che il beneficio dei probiotici ad alte dosi (ad esempio, *Lactobacillus rhamnosus* o *Saccharomyces boulardii*) deve essere confermato da un ampio studio randomizzato multicentrico ben progettato e che è prematuro trarre conclusioni definitive sull'efficacia e la sicurezza di altri probiotici [1]. Le linee guida dell'American Gastroenterological Association indicano per la sola prevenzione dell'infezione da C difficile nei bambini in trattamento con metronidazolo o vancomicina l'uso di *S. boulardii*; oppure la combinazione di 2 ceppi di *L. acidophilus* CL1285 e *L. casei* LBC80R; oppure la combinazione di 3 ceppi di *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *B. bifidum*; oppure la combinazione di 4 ceppi di *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. bifidum* e *S. salivarius* subsp. *thermophilus* (bassa qualità di evidenza) [2]. Giunge a conclusioni opposte il position paper dell'ESPGHAN, che raccomanda dosi elevate ( $\geq 5$  miliardi di CFU al giorno) di *S. boulardii*\* o di *L. rhamnosus* GG da iniziare contemporaneamente al trattamento antibiotico per prevenire l'AAD nei pazienti ambulatoriali e ospedalizzati (moderata qualità di evidenza) [3]. Uno studio italiano ha arruolato 9.960 pazienti per valutare l'effetto di una associazione di *Limosilactibacillus reuteri* LRE02-DSM 23878  $2 \times 10^8$  CFU e *Lactocaseibacillus rhamnosus* LR04-DSM 16605  $1 \times 10^9$  CFU per 30 giorni (gruppo di inter-

vento) vs nessun probiotico (gruppo di controllo in occasione di terapia antibiotica prescritta ambulatorialmente dal pediatra di famiglia). La prevalenza di AAD è risultata essere del 50% in tutti i gruppi. Nel gruppo intervento la diarrea si è verificata 1.7 giorni dopo il trattamento, mentre nel gruppo controllo dopo 2.1 giorni ( $p < 0.0001$ ); il numero di giorni con diarrea ( $2.8 \pm 1.3$  giorni) era significativamente inferiore ( $3.2 \pm 1.4$  giorni) ( $p < 0.001$ ) e il numero di feci al giorno era simile tra i due gruppi ( $3.5 \pm 1.8$  vs  $3.5 \pm 1.2$  rispettivamente nei due gruppi). Le principali debolezze dello studio sono la mancanza di perdita di pazienti al follow-up (evento eccezionale per periodo di osservazione di 30 giorni) e la mancanza di descrizione della randomizzazione [4]. 127 genitori di bambini afferenti in un ospedale di III livello e 45 pediatri dello stesso ospedale sono stati intervistati per comprendere la loro opinione sui risultati più importanti sugli studi clinici sulla AAD. Ai partecipanti è stato chiesto di valutare un elenco di motivi che avrebbero considerato importante negli studi sull'AAD e per utilizzare i probiotici. Circa il 51% (64/125) dei genitori e il 51% (21/41) dei medici che hanno risposto alla domanda sull'utilizzo dei probiotici hanno riferito che li userebbero se riducessero il rischio di AAD del 39% (ovvero, espresso in rischio assoluto, un NNT di 13). I motivi più importanti per i genitori, in ordine decrescente, sono stati la necessità di ricovero, la prevenzione della disidratazione, l'interruzione delle normali attività quotidiane, la durata della diarrea e una nuova visita del medico. I pediatri hanno considerato la necessità di ricovero in ospedale insieme alla nuova visita del medico come i risultati più importanti; da rilevare che circa  $\frac{3}{4}$  dei pediatri intervistati abitualmente prescrive probiotici [5].

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo RCT di rigoroso disegno di studio e con un esito primario di discreto rilievo clinico (diarrea definita da 3 o più scariche di feci al giorno) propone all'attenzione del clinico la rilevanza della scelta degli outcome di impatto clinico per verificare la reale efficacia nel bambino dei prodotti a base di probiotici.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** buona qualità metodologica (punteggio 5 alla scala di Jadad) con randomizzazione corretta, cecità dei pazienti, genitori, dei clinici e dei valutatori degli esiti, scarsa perdita di pazienti al follow-up ma 4 volte più elevata in Polonia rispetto all'Olanda (15.1% vs 4.1%, rispettivamente) con caratteristiche simili nei due gruppi. Si segnala che i partecipanti olandesi differivano dai polacchi rispetto a classe di antibiotici, via di somministrazione e setting. Studio approvato dal comitato etico e registrato in ClinicalTrials.gov; sono state descritte le modifiche al protocollo avvenute durante lo svolgimento dello studio. L'analisi è stata eseguita per intenzione a trattare (313 casi) e per protocollo (229 casi), tuttavia per quest'ultima analisi, a causa della piccola dimensione del campione, i risultati non sono risultati statisticamente significativi. Da segnalare che su 83 pazienti che hanno sviluppato diarrea, 6 nel gruppo probiotici e 11 nel gruppo placebo non hanno fornito il campione di feci per l'indagine eziologica, principalmente per difficoltà di comunicazione dopo la dimissione dall'ospedale. Tutti questi pazienti non sono

stati registrati come casi per l'analisi dell'outcome primario. Sarebbe stata di interesse la valutazione di un terzo gruppo senza terapia (placebo o probiotico) per valutare l'eventuale effetto del placebo.

**Esiti:** ben definiti ma non tutti clinicamente rilevanti. La scelta dell'outcome primario è risultata cruciale per la significatività dello studio. Nella maggior parte degli studi la definizione di diarrea è di una o più scariche più o meno liquide nel corso di 24 ore, mentre la definizione di diarrea dell'OMS indica la presenza di tre o più scariche liquide nel corso delle 24 ore. Altri outcome di interesse sono quelli che hanno una significatività clinica, ossia la riduzione di visite mediche, l'accesso al pronto soccorso, la riduzione di ricoveri ospedalieri e così via, mentre la modificazione di una sola scarica di feci al giorno è di irrilevante impatto clinico.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è simile a quella italiana ed in parte è quella che afferrisce ai nostri ambulatori (l'arruolamento era sia per pazienti ricoverati che ambulatoriali). Gli antibiotici utilizzati invece differiscono in modo rilevante da quelli abitualmente utilizzati nelle cure primarie.

**Tipo di intervento:** in Italia sono disponibili molti prodotti commerciali a base di più ceppi di probiotici. Segnaliamo che un'analisi di sensitività ha rilevato una differenza significativa di diarrea da rotavirus nel gruppo placebo rispetto a quello di intervento (n.9 vs n.1, RR 0.11, IC 95% 0.2, 0.65); questo dato, indicativo di una differenza di efficacia tra probiotico vs placebo o di una diversa esposizione al virus tra i due gruppi, fa riflettere anche sulla radicale diversità di ambiente presente nelle nuove generazioni vaccinate contro il rotavirus rispetto al periodo precedente al 2007, anno in cui il vaccino è stato consigliato dall'OMS come vaccino universale: anche di questo fatto si deve tenere conto nella valutazione degli studi sull'efficacia dei probiotici sulla diarrea.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Winclove Probiotics B.V. (Amsterdam, Paesi Bassi); 4 autori hanno ricevuto compensi dalla stessa ditta produttrice del probiotico (Winclove Probiotics B.V.).

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

*Silvia Merli, Federica Persico, Maddalena Marchesi, Simonetta Campana, Anna Rita Di Buono, Anna Maria Davoli, Elena Corbelli, Carla Regazzi, Alessandro Ubaldi, Luciana Monti, Romano Manzotti, Carla Cafaro, Costantino Panza.*

1. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 30;4(4):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
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 Aug;159(2):697-705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
3. Szajewska H, Berni Canani R, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
4. Drago L, Meroni G, Chiaretti A, et al. Effect of *Limosilactobacillus reuteri* LRE02-Lactocaseibacillus rhamnosus LR04 Combination on Antibiotic-Associated Diarrhea in a Pediatric Population: A National Survey. *J Clin Med.* 2020 Sep 24;9(10):3080. doi: 10.3390/jcm9103080.
5. Khanpour Ardestani S, Robinson JL, Dieleman LA, et al. Surveys of parents and clinicians concerning the minimally important difference of probiotic therapy for prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea. *BMJ Open.* 2019 Apr 2;9(4):e024651. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024651.