

# Probiotici per prevenire la diarrea associata ad antibiotici

*Alcuni studi hanno suggerito che i probiotici possono essere utili nella prevenzione della diarrea associata ad antibioticoterapia. È però importante sottolineare che non tutti i probiotici sono equivalenti ed è quindi fondamentale che la scelta ricada sempre solo su quelli i cui benefici sono supportati da chiare evidenze scientifiche*

**L**a diarrea è un effetto collaterale comune della terapia antibiotica. Gli antibiotici, infatti, tendono a distruggere la microflora batterica intestinale e presentano spesso anche un'azione irritante sulla mucosa intestinale stessa.

Il risultato di questa azione è da una parte la compromissione della normale attività metabolica della flora intestinale, dall'altra la possibilità, da parte di patogeni opportunistici, di colonizzare l'intestino, dando luogo a diarrea o colite.

I dati statistici indicano che questo disturbo si sviluppa nel 5-30% dei casi, con un tasso d'incidenza tanto maggiore quanto più è ampio lo spettro dell'antibiotico.

Anche se in genere la diarrea associata ad antibioticoterapia ha decorso benigno, le conseguenze possono essere serie, poiché non solo l'insorgenza di diarrea può portare a un'interru-

zione prematura dell'antibiotico, con il rischio per il paziente di non beneficiare della sua azione terapeutica, ma può prolungare la permanenza in ospedale nei pazienti ricoverati, aumentare il rischio di altre infezioni ed evolvere in patologie più serie (colite, megacolon tossico).

La principale forma di diarrea iatrogena è quella associata a *Clostridium difficile*, responsabile del 15-25% di tutti i casi di diarrea associata ad antibioticoterapia. Nella maggior parte dei casi ne sono colpiti pazienti anziani, solitamente nelle 2-3 settimane successive alla fine della terapia antibiotica. L'insorgenza di questa infezione può costituire un grave problema di salute pubblica, soprattutto in ambiente ospedaliero, poiché oltre ad essere altamente infettiva, aumenta considerevolmente la mortalità e i costi sanitari dei pazienti ricoverati.

Per questi motivi, la prevenzione della diarrea



land. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812).

Un recente studio di Hickson et al. è venuto incontro a questa esigenza di approfondimento, fornendo in questo senso, uno dei risultati più chiari, avendo dimostrato come l'assunzione due volte al giorno di una bevanda probiotica contenente *Lactobacillus casei* DN-114 001, *S. thermophilus* e *L. bulgaricus* per una settimana in più rispetto al trattamento antibiotico può prevenire la diarrea associata ad antibioticotera-  
pia e quella causata da *C. difficile*.

## UN'EFFICACE PREVENZIONE

Il trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha reclutato 135 pazienti ricoverati, con più di 50 anni, a cui sono stati prescritti antibiotici (dose singola o multipla, orale o endovenosa) e che erano in grado di assumere cibo e liquidi per via orale.

Il gruppo di trattamento ha ricevuto un latte fermentato probiotico contenente *Lactobacillus casei* DN-114 001 ( $1.0 \times 10^8$  unità formanti colonia, cfu/mL), *S. thermophilus* ( $1.0 \times 10^8$  cfu/mL) e *L. bulgaricus* ( $1.0 \times 10^7$  cfu/mL). Il gruppo placebo riceveva un frappé di latte.

I partecipanti hanno iniziato ad assumere le bevande entro 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica e hanno continuato fino a 1 settimana dopo la fine della terapia. La dose era di 100 g due volte al giorno, mezz'ora prima o 1-2 ore dopo i pasti.

L'endpoint primario è stato l'insorgenza di diarrea, definita come più di

2 scariche liquide al giorno per 3 o più giorni in quantità superiore alla norma del singolo paziente.

L'outcome secondario è stato l'insorgenza di infezione da *C. difficile*, definito come un episodio di diarrea associata al rilevamento di tossine A o B o entrambe su un campione di feci. Dei partecipanti, circa il 40% assumeva più di un antibiotico. L'analisi dei dati ha riguardato 113 pazienti (22 dei 135 partecipanti iniziali hanno abbandonato lo studio o si sono resi irreperibili). I risultati hanno dimostrato chiaramente che l'assunzione della preparazione probiotica è stata associata a una significativa riduzione dell'incidenza di diarrea associata ad antibioticotera-  
pia ( $p=0.007$ ) e di diarrea da *C. difficile* ( $p=0.001$ ) rispetto a placebo (tabella 1).

Hanno sviluppato diarrea 7/57 pazienti (12%) del gruppo che assumeva probiotici e 19/56 pazienti (34%) del gruppo placebo ( $p=0.007$ ).

TABELLA 1

### Casi di diarrea associata ad antibiotici: probiotici vs controllo

	Probiotici <sup>†</sup>	Controllo	p
<b>Diarrea</b>			
■ Sì, n (%)	7 (12)	19 (34)	0.007
■ No, n (%)	50 (88)	37 (66)	
■ N° di pazienti	57*	56*	
<b>Tossine <i>C. difficile</i></b>			
■ Positivi, n (%)	0	9 (17)	0.001
■ Negativi, n (%)	56 (100)	44 (83)	
■ N° di pazienti	56**	53**	

\*22/135 pazienti sono stati persi al follow-up o hanno lasciato lo studio

\*\*4/113 pazienti non valutati per *C. difficile*

<sup>†</sup>bevanda probiotica con *L. casei immunitass*, *S. thermophilus* e *L. bulgaricus*

Hickson et al, 2007

L'analisi realizzata tenendo conto delle variabili relative al tipo di popolazione e alle caratteristiche cliniche dei pazienti che potrebbero condizionare il rischio di diarrea (come età, sesso, indicazione per l'antibioticoterapia, numero di antibiotici, fumo, consumo di alcol, concentrazioni plasmatiche di creatinina, potassio e sodio) ha evidenziato, nel gruppo trattato con probiotici, una riduzione del rischio di diarrea del 75% vs placebo.

La riduzione del rischio assoluto per l'insorgenza di diarrea associata a terapia antibiotica è stata del 21.6% e il numero di pazienti da trattare per evitare un evento (number needed to treat, NNT) è stato di 5 (cioè, sulla base di questi dati, sarebbe sufficiente trattare 5 pazienti per prevenire 1 caso di diarrea). Nessuno del gruppo che ha assunto probiotici è stato colpito da diarrea causata da *C. difficile*; nel gruppo placebo le infezioni da *C. difficile* hanno colpito il 17% dei pazienti. Per la diarrea da *C. difficile* la riduzione del rischio assoluto è stata del 17% e il NNT è stato di 6.

## ANALISI FARMACOECONOMICA

Lo studio ha anche fornito una stima farmacoeconomica sull'utilizzo di questa associazione di probiotici nella prevenzione della diarrea associata ad antibioticoterapia. Sulla base del NNT (5 per la diarrea associata ad antibioticoterapia, 6 per la diarrea associata a *C. difficile*) sono stati calcolati i costi per prevenire un caso di diarrea. Assumendo una durata media del trattamento con probiotici di 17 giorni totali (10 giorni associati ad antibioticoterapia più altri 7 giorni di probiotici da soli) e facendo conto

che il costo di una dose di latte fermentato di questo tipo è di 0.44 €, il costo stimato medio della terapia col probiotico è di 14.8 € per paziente. Il costo per prevenire un caso sarebbe quindi di 74 € per la diarrea associata ad antibiotico e di 89 € per la diarrea associata a *C. difficile*. Poiché i costi aggiuntivi per paziente per curare un'infezione da diarrea da *C. difficile* è stimata in media di 2738 € negli USA e di 5920 € nel Regno Unito, soprattutto a causa del prolungato ricovero e per la necessità di utilizzo di vancomicina, i risultati di questo studio suggeriscono come l'utilizzo routinario di questa miscela di probiotici potrebbe permettere un consistente risparmio della spesa sanitaria.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I dati finora disponibili sembrano suggerire che l'utilizzo di alcuni probiotici è una valida strategia per prevenire la diarrea associata ad antibioticoterapia e in particolare la diarrea da *C. difficile*. Occorre tuttavia sottolineare che non tutti i probiotici sono uguali: studi *in vitro* hanno dimostrato che ceppi batterici differenti agiscono in maniera diversa. Ciò che emerge dai dati finora disponibili è che i benefici riscontrati con alcuni probiotici, come *Lactobacillus casei* DN-114 001, *S. thermophilus* e *L. bulgaricus*, non possono essere estrapolati per tutti gli altri probiotici e che è quindi fondamentale che nel consigliare l'assunzione di probiotici per ridurre il rischio di diarrea associata ad antibioticoterapia, il medico faccia riferimento solo a quei ceppi i cui benefici sono supportati da chiare evidenze scientifiche.