

# EFFETTI AVVERSI DEI PROBIOTICI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Attualmente, il piccolo numero di studi clinici randomizzati controllati e la loro eterogeneità non consentono di assegnare un ruolo ai probiotici nel causare effetti collaterali in pazienti con MICI
- ✓ Sono necessari studi futuri per identificare le specie, i ceppi o la miscela più appropriati e le quantità di probiotici efficaci per le MICI, limitando al contempo potenziali effetti collaterali
- ✓ È fondamentale che i ricercatori misurino attentamente il profilo di sicurezza dei probiotici al fine di fornire linee guida per i medici per gestire i loro pazienti con MICI, avvalendosi di strumenti adatti come questionari validati e standardizzazione nella raccolta dei dati

## INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono due principali disturbi: morbo di Crohn (MC) e rettocolite ulcerosa (RCU). Per quanto riguarda la patogenesi delle MICI, la letteratura scientifica suggerisce un ruolo fondamentale da un lato del microbiota che risiede nel lume intestinale e dall'altro un sistema immunitario inappropriato in risposta ai suddetti fattori microbici [1,2]. Il microbiota intestinale viene acquisito alla nascita, è principalmente influenzato dalla modalità di parto, e cambia rapidamente durante il primo anno di vita in base a fattori nutrizionali come allattamento al seno o alimentazione artificiale [3]. Può considerarsi unico per ogni individuo ed i fattori ambientali come la dieta, i farmaci, lo stress e le malattie possono modularlo in maniera significativa [4]. Modifiche sia di tipo qualitativo che quantitativo a carico del microbiota intestinale sono pertanto in grado di promuovere, in soggetti geneticamente predisposti, l'insorgenza delle MICI, dal momento che i microrganismi endoluminali influenzano l'infiammazione intestinale [5]. D'altro canto, il microbiota intestinale può essere modulato attraverso l'utilizzo di probiotici, come è stato evidenziato in numerosi studi pubblicati nel corso degli anni [6,7]. Diversi studi hanno documentato come la modulazione da parte dei probiotici sia in grado di attenuare l'infiammazione della mucosa intestinale. Sono stati studiati diversi ceppi di probiotici nella RCU come *Escherichia coli* Nissle, che si è dimostrato capace di limitare le fasi di riacutizzazione di malattia al pari del *Lactobacillus* (L.) GG e della combinazione di probiotici nota come VSL#3 [8-11]. Minore è invece l'efficacia

ad oggi dimostrata nella MC, sebbene *Bifidobacterium (B.) longum* abbia mostrato un modesto beneficio in tale patologia [12]. Sebbene i probiotici siano riconosciuti come sicuri, la World Health Organization (WHO) nel 2002 ha riportato che in teoria i probiotici possono essere responsabili di infezioni sistemiche, stimolazione eccessiva del sistema immunitario in soggetti particolarmente suscettibili, nonché di sintomi gastrointestinali [13,14]. Una revisione della letteratura che ha preso in esame 622 studi clinici sui probiotici negli esseri umani non ha tuttavia portato a conclusioni circa la potenzialità di effetti collaterali da probiotici, verosimilmente per la mancanza di segnalazioni degli eventi avversi stessi all'interno degli studi condotti [15]. Un gruppo di ricercatori italiani ha di recente affrontato l'argomento, realizzando una revisione sistematica della letteratura con successiva metanalisi dei dati, nel tentativo di migliorare le conoscenze relative all'insorgenza di eventi avversi legati all'assunzione di probiotici nei pazienti affetti da MICI [16].

## **COME È STATO CONDOTTO LO STUDIO**

Ai fini della revisione sistematica sono state prese in considerazione le popolazioni di pazienti affetti da MICI che sono state trattate con probiotici verso placebo, nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati. L'obiettivo è stato valutare il numero di eventi avversi nei pazienti esposti ai probiotici. Gli studi clinici selezionati sono stati quelli con partecipanti di età maggiore di 16 anni e gli eventi avversi sono stati definiti come segni e sintomi, inclusi anomalie agli esami di laboratorio, ritenuti non direttamente legati alla patologia intestinale di base e per cui non era possibile escludere completamente una relazione causale con l'assunzione di probiotici. I sintomi sono stati categorizzati in sottogruppi: 1) sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, alterazione dell'alvo), 2) dolore addominale, 3) altri sintomi (tosse, influenza, artralgia, astenia, cefalea, stress e depressione).

## **RISULTATI DELLO STUDIO**

La strategia di ricerca degli autori ha condotto all'individuazione di 2337 articoli, ma di questi 2302 sono stati ritenuti non pertinenti allo scopo dello studio. Dei rimanenti 35 studi, 14 erano gli articoli pubblicati in inglese, tra il 2002 ed il 2018, che riportavano in dettaglio gli eventi avversi legati all'assunzione di probiotici. Di questi 14, tuttavia, 5 studi sono stati ulteriormente esclusi poiché il verificarsi degli eventi avversi era uguale o assente nei due bracci di pazienti (trattamento e placebo) rendendo quindi non stimabile il rischio relativo (RR). I rimanenti 9 studi, di cui 6 su pazienti con RCU e 3 su pazienti con CD, avevano un totale di 826 soggetti, che pertanto venivano utilizzati per la metanalisi. I pazienti nel gruppo di trattamento con probiotici erano 442 mentre quelli nel gruppo placebo erano 384. L'età media dei pazienti nel gruppo probiotici era di  $41.53 \pm 5.81$  anni mentre nel gruppo di controllo con placebo l'età media era di  $41.12 \pm 7.13$ . La percentuale di

donne era simile nei due bracci (43.8 % e 43.5 % rispettivamente per il gruppo probiotici ed il gruppo placebo). Il probiotico più utilizzato era un misto di *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, e *L. delbrueckii*, più *B. longum*, *B. breve*, and *B. infantis*, più VSL#3. Tutti gli studi, tranne uno, erano in doppio cieco. I risultati hanno mostrato un aumento del rischio, sebbene non significativo, di effetti collaterali totali nei pazienti trattati con probiotici rispetto a quelli trattati con placebo [72/442, 16.3% contro 32/384, 8.3% (RR 1.35, 95% IC 0.93–1.94)]. Un'ulteriore analisi è stata condotta relativamente agli studi randomizzati in doppio cieco (8 sui 9 selezionati per la metanalisi), per evitare la potenziale influenza degli sperimentatori sui partecipanti allo studio. Tra gli 8 studi in doppio cieco selezionati, sono stati coinvolti in totale 805 pazienti (431 trattati con probiotici e 374 controlli). Gli effetti collaterali totali sono stati documentati in 71 pazienti trattati con probiotici e 32 pazienti trattati con placebo. I risultati hanno mostrato un aumentato rischio di effetti collaterali nei pazienti trattati (RR 1.33, IC 95% 0.92-1.91), seppure non significativo. I 6 studi per un totale di 648 pazienti con RCU sono stati poi valutati separatamente, per indagare in questi pazienti gli effetti collaterali dopo la somministrazione di probiotici. In tal caso, un aumento significativo del RR è stato osservato in pazienti esposti a probiotici (RR 1.59, IC 95% 1.05–2.41). Il rischio assoluto (AR) calcolato era pari a 0.176. Al contrario, i 3 studi condotti su pazienti con CD, non mostravano alcuna differenza significativa nello sviluppo di effetti collaterali nei pazienti esposti a probiotici rispetto a quelli esposti a placebo (RR 1.07; IC 95% 0.52–2.19). Complessivamente, i pazienti esposti ai probiotici avevano un aumentato rischio di lamentarsi di sintomi gastrointestinali (RR 1.78, IC 95% 0.99-3.20). Quando l'analisi è stata ulteriormente ridotta al solo dolore addominale, il rischio associato all'uso di probiotici era ancora maggiore (RR 2.59, IC 95% 1.28-5.22), raggiungendo la significatività statistica. Per gli altri sintomi, categorizzati come miscellanea, non si raggiungeva alcuna evidenza tale da ipotizzare un possibile coinvolgimento dei probiotici, essendo solo 3, in totale, i pazienti trattati con probiotici che avevano riportato febbre e sintomi respiratori non attribuibili ad altre condizioni mediche.

## **CONCLUSIONI**

I risultati di questa recentissima metanalisi suggeriscono che i pazienti con MICI trattati con probiotici sperimentano degli effetti avversi maggiori rispetto a coloro che vengono trattati con placebo, nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati. La letteratura è ricca di studi in cui i probiotici sono coinvolti nel trattamento delle MICI; tuttavia nella maggior parte dei casi il ruolo degli stessi viene studiato ed analizzato esclusivamente ai fini terapeutici, poiché lo scopo degli studi è dimostrare l'efficacia in termini di induzione e mantenimento della remissione sintomatologica [17]. Poco spazio è invece dato al profilo di sicurezza dei probiotici nei pazienti con MICI: molto spesso gli autori omettono i dati relativi ad eventuali effetti collaterali perché non rientra negli obiettivi dello studio, o più semplicemente il disegno stesso dello studio non prevede

la raccolta di eventi avversi [15,18]. Da questa metanalisi tuttavia emerge un dato contrastante, sebbene la revisione della letteratura alla fine abbia potuto includere solo 9 studi. Visto il successo dei probiotici in termini di efficacia terapeutica nelle MICI, è verosimile che sia necessario rivedere la durata dei trattamenti, nonché la composizione dei prodotti, al fine di limitare i loro potenziali effetti avversi [19]. E' noto infatti che sussiste un'ampia varietà di formulazioni in commercio a base di probiotici, e pertanto una categorizzazione degli eventi avversi non è semplice quando ci si deve confrontare con differenti mix di ceppi e diversi dosaggi [20]. Altro fattore limitante la raccolta dati sugli effetti avversi da probiotici nelle MICI è che negli studi clinici considerati da questa metanalisi i pazienti non erano stratificati in base alle terapie concomitanti assunte. Un'ulteriore riflessione potrebbe considerare il miglioramento degli strumenti per rilevare tali eventi avversi, eventualmente con l'impiego di questionari validati in pazienti selezionati, al fine di ottenere una maggiore standardizzazione nella raccolta delle segnalazioni.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Podolsky, D.K. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, 208, 417–429.
2. Cho, J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 458–466.
3. Stark, P.L.; Lee, A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J. Med. Microbiol.* 1982, 15, 189–203.
4. Kau, A.L.; Ahern, P.P.; Grin, N.W.; Goodman, A.L.; Gordon, J.I. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: Envisioning the future. *Nature* 2011, 474, 327–336.
5. Lozupone, C.A.; Stombaugh, J.I.; Gordon, J.I.; Jansson, J.K.; Knight, R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012, 489, 220–230.
6. Jostins, L.; Ripke, S.; Weersma, R.K.; Duerr, R.H.; McGovern, D.P.; Hui, K.Y. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012, 491, 119–124.
7. Atarashi, K.; Tanoue, T.; Oshima, K.; Suda, W.; Nagano, Y.; Nishikawa, H. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013, 500, 232–236.
8. Rembacken, B.J.; Snelling, A.M.; Hawkey, P.M.; Chalmers, D.M.; Axon, A.T. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999, 354, 635–639.
9. Zocco, M.A.; dal Verme, L.Z.; Cremonini, F.; Piscaglia, A.C.; Nista, E.C.; Candelli, M. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, 23, 1567–1574.
10. Miele, E.; Pascarella, F.; Giannetti, E.; Quaglietta, L.; Baldassano, R.N.; Staiano, A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 437–443.
11. Tursi, A.; Brandimarte, G.; Papa, A.; Giglio, A.; Elisei, W.; Giorgetti, G.M. Treatment of relapsing mild to moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 2218–2227.
12. Derwa, Y.; Gracie, D.J.; Hamlin, P.J.; Ford, A.C. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017, 46, 389–400.
13. Generally Recognized as Safe (GRAS).
14. U.S. Food and Drug Administration. 95s-0316-rpt0282-tab-03-ref-19-joint-faowho-vol219.pdf
15. Hempel, S.; Newberry, S.; Ruelaz, A.; Wang, Z.; Miles, J.N.; Suttorp, M.J. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 2011, 200, 1–645.
16. Dore MP, Bibbò S, Fresi G, Bassotti G, Pes GM. Side Effects Associated with Probiotic Use in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2019 Dec 2;11(12).
17. Hooper, L.V.; Wong, M.H.; Thelin, A.; Hansson, L.; Falk, P.G.; Gordon, J.I. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001, 291, 881–884.
18. Doron, S.; Snyderman, D.R. Risk and safety of probiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, S129–S134.
19. Satta, R.; Pes, G.M.; Rocchi, C.; Pes, M.C.; Dore, M.P. Is probiotic use beneficial for skin lesions in patients with inflammatory bowel disease? *J. Dermatolog. Treat.* 2019, 30, 612–616.
20. Patton, T.J.; Guandalini, S. Are probiotic effects dose-related? In *World Review of Nutrition and Dietetics, Probiotic Bacteria and Their Effect on Human Health and Wellbeing*; Guarino, A., Quigley, E.M.M., Walker, W.A., Eds.; Karger: Basel, Switzerland, 2013; Volume 107, pp. 151–160.