

L'automedicazione con probiotici e prebiotici: che cosa sappiamo e che cosa c'è ancora da scoprire

A favore della vita

DI ARIANNA CAROLINA ROSA
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

LORENZA RATTAZZI
DOTTORANDA IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI
PROFESSORE ORDINARIO
DI FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

L probiotici (dal greco *pro bios*, “a favore della vita”) sono «*microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo*»; i prebiotici sono «*sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico*» (ministero della Salute, Linee guida Probiotici e Prebiotici, dicembre 2005).

Tali definizioni si applicano a prodotti disponibili come integratori alimentari o farmaci Otc, Sop o dispensati con Rr. Le caratteristiche comuni dei probiotici e dei prebiotici sono riportate in *tabella 1*; i simbiotici sono associazioni preformulate con finalità di effetto sinergico, disponibili in integratori alimentari.

Una valutazione d'insieme di queste caratteristiche (*tabella 1*) identifica il probiotico come un prodotto sufficientemente maneggevole e conservabile, che arriva vitale nell'intestino,

CARATTERISTICHE GENERALI DI PROBIOTICI E PREBIOTICI

Probiotici (ceppi batterici)

- ◆ Origine umana
- ◆ Assenza di patogenicità e tossicità
- ◆ Assenza del rischio di trasferire a specie potenzialmente patogene geni di resistenza agli antibiotici
- ◆ Vitalità durante il periodo di conservazione e d'uso
- ◆ Resistenza al pH gastrico e agli acidi biliari
- ◆ Adesività alle cellule della mucosa intestinale
- ◆ Elevata capacità di crescere e persistere nel tratto gastrointestinale
- ◆ Modulazione della risposta immunitaria
- ◆ Produzione di acidi grassi a corta catena, perossido d'idrogeno e batteriocine*, riduzione dell'adesività dei batteri patogeni (*effetto barriera*)

Prebiotici (carboidrati)

- ◆ Origine alimentare
- ◆ Resistenza al pH gastrico, agli acidi biliari e all'idrolisi enzimatica (non digeribilità)
- ◆ Fermentabilità da parte della microflora intestinale
- ◆ Stimolazione selettiva della crescita e/o dell'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico

Simbiotici

- ◆ Associazioni preformulate di probiotici e prebiotici

*batteriocine: peptidi che inibiscono la crescita dei batteri patogeni

TABELLA 1

al quale aderisce colonizzandolo. La capacità di resistere al pH gastrico e agli acidi biliari, di aderire alla mucosa intestinale e di persistere nell'intestino per un tempo sufficiente a evocare una risposta funzionale sono elementi decisivi per la sua efficacia. L'adesione alla mucosa intestinale costituisce anche un criterio di scelta del probiotico a fini terapeutici. Gli effetti dei probiotici si realizzano mediante un *cross-talk* tra il batterio e la mucosa intestinale. Ciò dipende dalle proprietà chimico-fisiche delle membrane cellulari e dalle caratteristiche di superficie del batterio, che ne determinano l'abilità di aderire agli enterociti, di sequestrare composti tossici e di attivare la produzione di citochine antinfiammatorie. La capacità di modulare la risposta immunitaria intestinale, così potenziando le difese dell'ospite, viene correlata all'interazione del batterio con particolari recettori, *toll-like receptors* (TLR), variamente distribuiti su cellule del sistema immunitario, e altri tipi cellulari, presenti nella parete intestinale. La variazione della risposta antigenica a opera dei batteri colonizzanti è rite-

nuta un importante substrato funzionale della cosiddetta "tolleranza orale", così prevenendo un'eccessiva risposta immunitaria ad antigeni presenti nell'intestino (Walker, 2008). È stato dimostrato che alcuni probiotici possono aumentare i livelli di IgA e modulare le risposte IgE-mediate. I prebiotici sono carboidrati a corta catena che, fermentati, costituiscono risorse di carbonio ed energia per la crescita batterica (*tabella 1*). Modificano la composizione della flora intestinale portando a una predominanza di bifidobatteri e lattobacilli a spese di batterioidi, clostridi, eubatteri, enterobatteri, enterococchi. La selettività d'azione presenta una variabilità interindividuale che spiega l'adozione dell'indice prebiotico (aumento dei bifidobatteri come numero assoluto di nuove unità formanti colonie per grammo di feci/grammi pro die di prebiotico) al posto della dose giornaliera per prevederne l'effetto. Le caratteristiche chimico-fisiche, biologiche e cinetiche dei probiotici, come delineate nel loro insieme, si distribuiscono in maniera variabile a seconda della specie batterica e dello specifico ceppo che è responsabi-

le dell'efficacia, ma non è sempre identificabile nei prodotti commerciali. Questa variabilità rende ragione dell'indicazione ministeriale limitata alla sola dose minima efficace (10⁹ cellule vive/*die*/adulto), e corrisponde alla molteplicità delle specie microbiche presenti in specialità medicinali, come monocomponenti o in associazione per realizzare una cooperazione positiva (*tabella 2*). Studi in vitro dimostrano che i bifidobatteri, in particolare il *Bifidobacterium bifidum*, hanno elevata adesività; producono vitamine, principalmente del gruppo B, enzimi digestivi (caseinfosfatasi e lisozima) e acidi (acetico e lattico) che diminuiscono il pH locale con effetti antibatterici. Tuttavia, sono molto sensibili agli acidi, al calore, all'umidità e all'ossigeno, risultando meno resistenti di altri al transito nello stomaco: il 30 per cento ingerito raggiunge il cieco. I lattobacilli, specialmente il *Lactobacillus casei* e il *Lactobacillus plantarum*, insieme all'*Enterococcus faecium* e allo *Streptococcus thermophilus*, sono resistenti al pH gastrico e alla digestione biliare e sono ampiamente presenti nei prodotti in commercio, nonostante la loro scarsa rappresentanza nella microflora intestinale. I lattobacilli hanno un minor rischio di trasferire geni di resistenza agli antibiotici a specie potenzialmente patogene, perché privi di plasmidi. La colonizzazione dei probiotici è temporanea, persiste generalmente quanto la supplementazione, con un tempo di scomparsa dalle feci di sette giorni in circa il 70 per cento dei soggetti; è condizionata dai movimenti peristaltici e dall'acidificazione gastrica postprandiale. Questo si traduce nella necessità di una somministrazione giornaliera, preferibilmente a stomaco vuoto. I probiotici sono considerati sicuri: è stato dimostrato che non aumentano il rischio di malattie batteriche in soggetti sani e il rischio è verosimilmente basso anche in pazienti immunodepressi; sono tuttavia necessari studi a lungo termine per confermarlo. ➤

Gli unici prebiotici Otc o Sop, lattulosio e lattitolo, sono classificati A06AD - Lassativi ad azione osmotica (tabella 2). I probiotici costituiscono la classe A07AFA - Microrganismi antidiarroici e sono presenti in diverse forme farmaceutiche coerenti con le caratteristiche di resistenza dei singoli batteri agli acidi, al calore, all'umidità e all'ossigeno (tabella 2).

Ciò permette di adeguare la scelta del probiotico alla compliance del paziente. Una soluzione o una sospensione risultano di più facile somministrazione in età pediatrica, rispetto a compresse o capsule, anche per la possibilità di essere mascherate in alimenti.

Alcuni microrganismi, quali il *Saccharomyces boulardii*, vivono a una temperatura ottimale di 37 gradi centigradi e possono essere somministrati anche in bevande calde o nel biberon; altri devono essere conservati a 4 gradi centigradi. I liofilizzati comportano la ricostituzione del prodotto al momento dell'uso con una più prolungata conservazione che, in alcuni casi, arriva fino a due anni, anche a temperatura ambiente.

Ai probiotici viene attribuito un vasto potenziale d'uso, che si traduce in svariate indicazioni terapeutiche, sia approvate sia in studio (tabella 3), ma la documentazione clinica non è sempre sufficiente a supportarle, a causa dell'eterogeneità metodologica degli studi e della difficoltà di quantificare la risposta clinica.

La mancanza di studi comparativi rende difficile selezionare un probiotico in funzione di uno specifico obiettivo terapeutico.

Per il trattamento della diarrea da an-

PROBIOTICI E PREBIOTICI OTC E/O SOP: PRINCIPI ATTIVI DA SOLI O IN ASSOCIAZIONE	
PROBIOTICI †	
PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA
Gram positivi	
Lactobacilli	
<i>L. acidophilus</i> *‡	Gran, Polv
<i>L. casei</i> ‡	Gran, Fl
<i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> ‡	Gran, Polv, Fl
<i>L. fermentum</i>	Cps rigide, Soluz
<i>L. plantarum</i> *‡	Gran
Cocchi	
<i>Enterococchi del tipo L.A.B. (Lactic Acid Bacteria)</i>	Cps
<i>Enterococcus faecalis</i> ‡	Cps rigide, Soluz
<i>Streptococcus faecium</i> ‡	Gran
<i>Streptococcus salivarius Thermophilus</i> ‡	Polv, Gran
Bacilli	
<i>B. clausii</i> (spore) ‡	Cps, Sosp
<i>B. pumilus</i>	Cps rigide, Soluz
<i>B. subtilis</i> (spore) ‡	Sosp
Bifidobatteri	
<i>B. bifidum</i> ‡	Cps, Polv
<i>B. breve</i> ‡	Gran
<i>B. infantis</i>	Gran
<i>B. longum</i> ‡	Gran
Gram negativi	
Proteobatteri	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Cps rigide, Soluz
<i>E. coli</i> ‡	Cps rigide, Soluz
<i>Proteus morgani</i>	Cps rigide, Soluz
<i>Proteus vulgaris</i>	Cps rigide, Soluz
<i>Shigella flexner</i>	Cps rigide, Soluz
Saccaromiceti	
<i>S. boulardii</i> ‡	Cps, Polv
<i>S. cerevisiae</i> ‡	Cpr
PREBIOTICI ††	
Galattooligosaccaridi	
<i>Lattitolo</i> **	Scir, Polv
<i>Lattulosio</i> **	Scir, Gran, Pasta

† A07FA Microrganismi antidiarroici

†† A06AD Lassativi ad azione osmotica

* anche Rr: G03CC06 Estrogeni associati con altri farmaci (*L. acidophilus*; cpr vag), G01AX Altri antimicrobici e antisettici (*L. plantarum*; cps molli vag)

** anche Rr: V03AB-Antidoti (Lattulosio, anche supp; Lattitolo, anche gran)

‡ anche in integratori alimentari

TABELLA 2

Bibliografia

1. Woodmansey EJ, *J Appl Microbiol*, 2007, 102 1178-86;
2. Walker, *Clin Infect Dis*, 2008, 46 S87-91;
3. Teitelbaum et Walker, *Ann Rev Nutr*, 2002, 22 107-38.

tibiotici, il *Saccharomyces boulardii* può essere utile per il rilascio di una proteasi che cliva le tossine A e B del *Clostridium difficile* e i loro recettori. I lattobacilli sono più efficaci nelle diarree virali; il *L. acidophilus* e il *L.*

fermentum non hanno mostrato alcun effetto preventivo sulla diarrea del viaggiatore, ma il primo inibisce la crescita di batteri patogeni quali *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Listeria mo-*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Probiotici Approvate

- ◆ Enteriti infettive (compresa diarrea del viaggiatore)
- ◆ Gastroenteriti dei lattanti
- ◆ Disturbi digestivi nel lattante nutrito artificialmente
- ◆ Dismicrobismi intestinali da antibiotici o altri farmaci e da squilibri nutrizionali
- ◆ Sindrome del colon irritabile
- ◆ Candidosi del tratto gastroenterico
- ◆ Infezioni dell'apparato urogenitale

In studio

- ◆ Intolleranza al lattosio
- ◆ Celiachia
- ◆ Malattie infiammatorie croniche intestinali
- ◆ Diverticoliti
- ◆ Allergie (per esempio, dermatite atopica, rinite allergica)
- ◆ Obesità
- ◆ Epatopatie croniche

Prebiotici Approvate

- ◆ Trattamento di breve durata della stitichezza occasionale

In studio

- ◆ Sindrome del colon irritabile
- ◆ Malattie infiammatorie croniche intestinali
- ◆ Dismicrobismi intestinali (per esempio, da antibiotici o altri farmaci e da squilibri dietetico-nutrizionali)

nocytogenes e *Salmonella*. Alcuni ceppi di *E. coli* hanno mostrato effetti paragonabili alla mesalazina nel mantenimento della remissione della colite ulcerosa (Teitelbaum et Walker, 2002).

L'uso pediatrico è scarsamente supportato da prove di efficacia, così come sono limitati gli studi clinici che documentino la supplementazione di probiotici e/o prebiotici nell'anziano, dove la riduzione del numero di bifidobatteri potrebbe contribuire alla diminuita funzionalità della microflora (Woodmansey, 2007). Nel consigliare probiotici e/o prebiotici, il farmacista mette a disposizione prodotti sostanzialmente sicuri, empiricamente validi in alcune situazioni patologiche e prospetticamente utili in patologie più complesse e croniche.

TABELLA 3

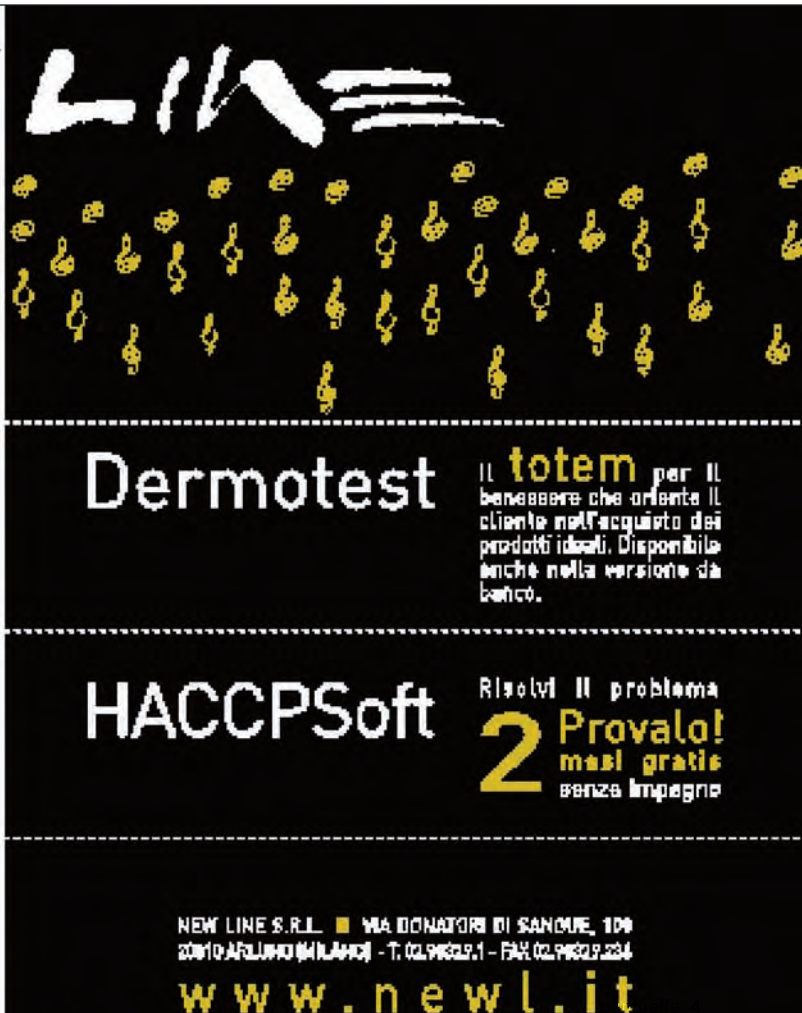


NEW LINE

PHARMAFULCRI
marketing integrato in farmacia

La comunicazione facile della tua farmacia con un semplice click! Già numerosi clienti creano reglette, cartelli e volantini personalizzati. Un database di numerose foto dei prodotti in continua evoluzione. A costi ridottissimi, una piattaforma web unica in Italia!

PROVALO! 2 MESI GRATIS SENZA IMPEGNO



NEW LINE

Dermotest **totem** per il benessere che orienta il cliente nell'acquisto dei prodotti ideali. Disponibile anche nella versione da banco.

HACCPSoft Risolvi il problema **2 Provalo! mesi gratis senza impegno**

NEW LINE S.R.L. ■ VIA DONATORI DI SANGUE, 100
20110 ARZUNO (MI) (LANCI) - T. 02.9627.1 - FAX 02.9627.234

www.newl.it