



## Probiotici: quando la qualità fa la differenza

Paolo Pellegrino, MD, e Marcos Perez III., MD

I probiotici sono un'opzione terapeutica generalmente sicura che ha ricevuto valutazioni positive per diverse indicazioni da parte della Cochrane Collaboration. Tuttavia, per essere sicure ed efficaci, le preparazioni a base di probiotici devono essere di buona qualità e in grado di perdurare nell'intestino.

I probiotici sono batteri con effetti benefici per la salute. L'organizzazione no-profit Cochrane Collaboration ha valutato positivamente sicurezza ed efficacia dei probiotici per diverse indicazioni, tra cui la diarrea acuta di origine infettiva [1]. Tuttavia, la Cochrane Collaboration ha rimarcato anche il fatto che le singole preparazioni possono essere diverse tra loro e che sono necessarie ulteriori ricerche che forniscano indicazioni per l'uso di specifici regimi a base di probiotici. Come evidenziato in due articoli recenti [2, 3], l'efficacia e la sicurezza dei probiotici dipendono non solo dalle proprietà biologiche delle singole specie di batteri e dei relativi ceppi, ma anche dalla qualità compositiva delle preparazioni e dalla loro capacità di perdurare nell'intestino.

I prodotti brevettati come farmaci sono soggetti a controlli qualità rigorosi, il che vale non solo per piccole molecole e anticorpi, ma anche per i probiotici. Al contrario, le normative applicate alle preparazioni classificate come integratori alimentari o alimenti funzionali sono generalmente meno stringenti. Da una rassegna recente [2] basata su 38 valutazioni di 31 farmaci probiotici disponibili in commercio è emerso che nel 37% (14/38) delle valutazioni il prodotto in esame conteneva microrganismi diversi da quelli riportati in etichetta, mentre nel 18% (7/38) dei casi sono stati rilevati agenti contaminanti. Inoltre, dei soli 29 prodotti che riportavano in etichetta le quantità previste, il 48% (14/29) conteneva quantità di batteri diverse da quelle dichiarate nelle rispettive etichette. In totale, solo il 29% (9/31) dei farmaci ha soddisfatto tutti e tre i criteri in tutti gli studi (**Tab. 1**). La preparazione testata con maggiore frequenza è stato un prodotto a base di *Bacillus clausii* (Enterogermina®), che ha soddisfatto tutti e tre i criteri in cinque studi diversi.

Una sfida fondamentale per i probiotici da assumersi per via orale riguarda la loro capacità di sopravvivere al passaggio attraverso l'ambiente ostile (perché altamente acido) dello stomaco e raggiungere l'intestino in un numero sufficiente a

far sì che diventino biologicamente attivi. Ciò è stato illustrato in uno studio sperimentale che ha esaminato la sopravvivenza di diverse preparazioni a base di probiotici in commercio in tre diverse condizioni simulate (due simulazioni di succhi gastrici e una di succo intestinale) [4]. Delle 10 preparazioni testate, solo tre hanno conservato il numero iniziale di microrganismi in due diverse simulazioni di succhi gastrici e solo due in una simulazione di succo intestinale. Il prodotto a base di *B. clausii* Enterogermina® è stato l'unico a mantenere la propria attività biologica in tutti e tre i test (**Fig. 1**), il che può essere attribuito alle sue capacità di formazione di spore [4].

Una recente revisione sistematica della letteratura ha valutato il tasso di sopravvivenza dei batteri probiotici somministrati per via orale durante il transito gastrointestinale sulla base di 17 studi su ceppi singoli e 13 studi di prodotti multiceppo [3]. Quando la dose somministrata era superiore a 1010 unità formanti colonia (CFU) al giorno, il probiotico risultava rinvenibile nelle feci indipendentemente dal ceppo utilizzato. Questo risultato era indipendente dalla durata del trattamento.

Sebbene sia stato studiato solo dopo una singola somministrazione e a un dosaggio più basso (6 miliardi di CFU, a fronte di probiotici somministrati in dosi fino a 100 miliardi di CFU), il prodotto a base di *B. clausii* Enterogermina® è stato tra quelli rinvenuti in quantità maggiori [3]. Un simile risultato sembra confermare in un contesto clinico quanto osservato nel modello preclinico [4] e suggerisce che le spore siano estremamente resistenti alle condizioni avverse del transito gastrointestinale.

Gli autori hanno concluso che il dosaggio generalmente raccomandato per i probiotici dalle agenzie di regolamentazione non sia sufficiente affinché un ceppo sopravviva, perduri e sia efficace nell'intestino. Inoltre, è stato evidenziato che la resistenza al transito gastrointestinale è

Tab. 1. Conformità a quanto riportato in etichetta dei farmaci probiotici in commercio in tutto il mondo, con particolare attenzione alla composizione microbica, alla quantità di cellule vive e alla presenza di microrganismi contaminanti. Riprodotto con il permesso di [2].

Prodotto	Fabbricante	Paese	Conformità (composizione)	Conformità (quantità)	Contaminanti	Riferimento
Benegut	Abbott	India	No	No	Sì	Kesavelu et al., 2020
Bifilac	Tablets India Ltd	India	No	Sì	Sì	Kesavelu et al., 2020
Bifilac GG	Tablets India Ltd	India	Sì	Sì	No	Kesavelu et al., 2020
Biogermin	Union Health S.r.l.	Italia	Sì	Sì	No	Celandroni et al., 2019
Codex	Zambon	Italia	Sì	Sì	No	De Vecchi et al., 2008
			Sì	Sì	No	Vecchione et al., 2018
Combiflora	Medopharm	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Cyfolac	Karnataka Antib & Pharm Ltd	India	Sì	Sì	No	Kesavelu et al., 2020
Darolac	Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Ecogro	Akum Drugs & Pharma	India	No	Sì	Sì	Patrone et al., 2016
Econorm	Dr. Reddy's Laboratories Ltd	India	Sì	-	No	Kesavelu et al., 2020
Entero Plus	Glaxo India Ltd	India	Sì	Sì	No	Kesavelu et al., 2020
Enterogermina	Sanofi	Italia India	Sì	Sì	No	De Vecchi et al., 2008
			Sì	Sì	No	Vecchione et al., 2018
			Sì	Sì	No	Celandroni et al., 2019
			Sì	Sì	No	Patrone et al., 2016
			Sì	Sì	No	Kesavelu et al., 2020
Enterol capsules	Biodiphar	Belgio	Sì	Sì	No	Vanhee et al., 2010
Enterol sachets	Biodiphar	Belgio	Sì	Sì	No	Vanhee et al., 2010
Entromax	Mankind Pharma	India	No	Sì	No	Patrone et al., 2016
GNorm	Nouveau Medicament	India	Sì	-	No	Kesavelu et al., 2020
GutPro	Riata Life Sciences Pvt Ltd	India	Sì	No	No	Kesavelu et al., 2020
Infloran	BERNA	Italia	Sì	No	No	Fasoli et al., 2003
Lacidofil	Merck	Polonia	No	Sì	No	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Sì	Sì	No	Korona-Glowniak et al., 2019
Lakcid	Biomed	Polonia	Sì	Sì	No	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Sì	Sì	No	Korona-Glowniak et al., 2019
Ospor	Matrix Pharma	Pakistan	Sì	No	No	Patrone et al., 2016
Pre Pro Kid	Fourrts India Laboratories	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Pre Pro Kid L	Fourrts India Laboratories	India	No	No	Sì	Kesavelu et al., 2020
Reflora Z	Sundyota Numandis	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Regutol	Alembic Pharmaceuticals Ltd	India	No	Sì	Sì	Kesavelu et al., 2020
Remune AI	Sundyota Numandis	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
SPORLAC	Sanzyme Ltd	India	Sì	No	No	Kesavelu et al., 2020
Super Flora GG	Sundyota Numandis	India	Sì	No	No	Kesavelu et al., 2020
Tufpro	Virchow Biotech Pvt. Ltd.	India	No	No	Sì	Patrone et al., 2016
ViBact	USV	India	No	Ja	Sì	Kesavelu et al., 2020
Vizylac	Torrent Pharmaceuticals Ltd	India	Sì	No	No	Kesavelu et al., 2020

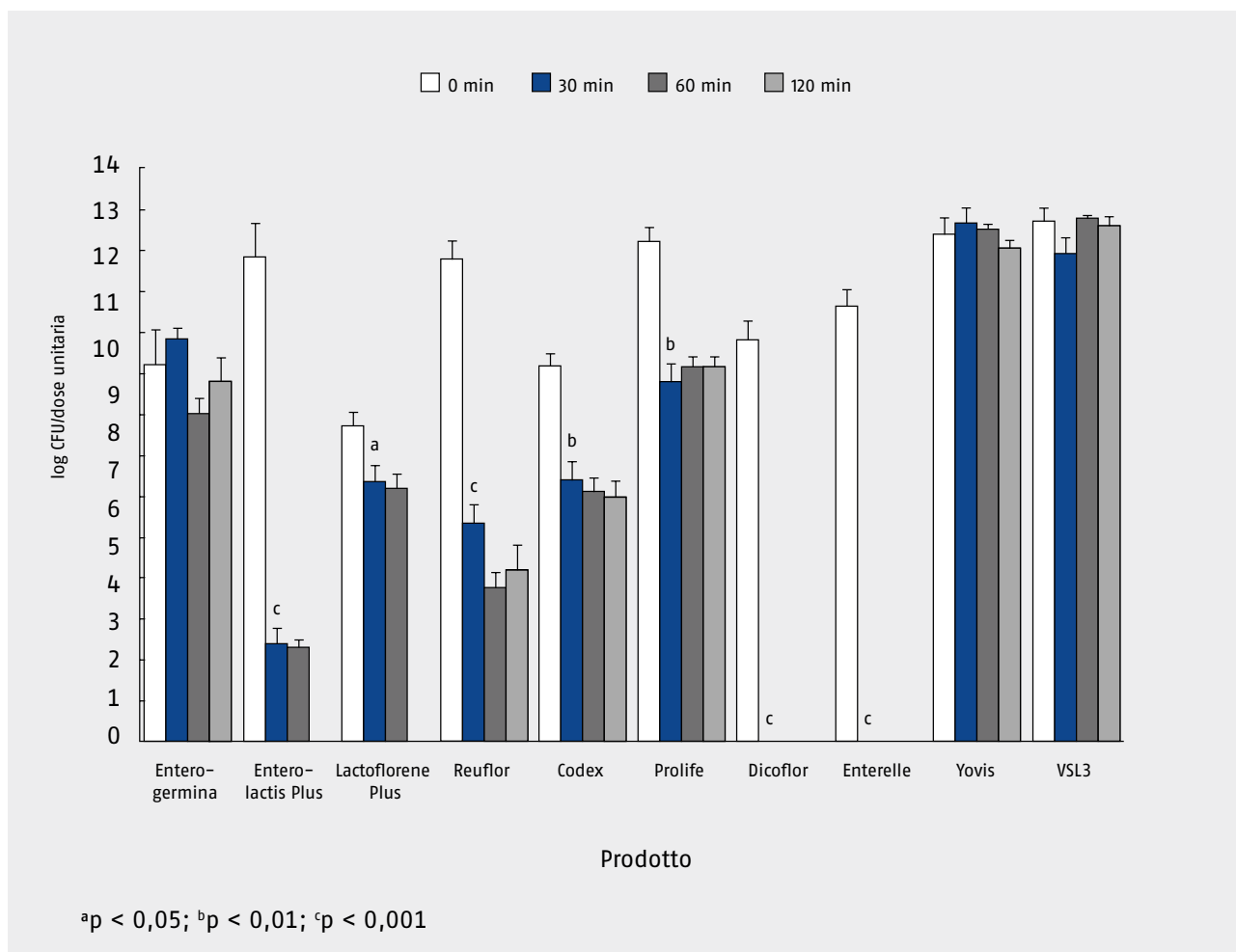


Figura 1. Sopravvivenza delle formulazioni a base di probiotici dopo l'incubazione in una delle due simulazioni di liquidi gastrici. I dati sono espressi come logaritmo delle unità formanti colonia (CFU) di ciascun prodotto. Riprodotto con il permesso di [4].

specifico per ogni ceppo e i batteri che producono spore sono tra quelli più in grado di sopravvivere e perdurare. Altro dato interessante è che, tra i batteri formanti spore inclusi nello studio, *B. clausii* sembra avere una maggiore capacità di resistere nel tratto gastrointestinale [3].

Si può concludere che il controllo della qualità farmaceutica dei prodotti a base di probiotici in commercio debba essere più rigoroso e che la stessa attenzione debba essere riservata alla chiara comprensione della capacità del ceppo di raggiungere l'intestino, perdurarvi e moltiplicarvi. Quest'ultima caratteristica sembra essere specifica per ogni ceppo e scarsamente influenzata dalla matrice o dal dosaggio, specialmente se i probiotici sono somministrati in dosaggi inferiori a 10 miliardi di CFU. Il prodotto a base di *B. clausii* Enterogermina® sembra essere una delle poche preparazioni che soddisfano costantemente i criteri di qualità compositiva, sopravvivenza e persistenza richiesti.

## Letteratura

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;11:CD003048.
- Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the compositional quality of probiotic formulations marketed worldwide. Frontiers in Microbiology 2021;12.
- Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. Beneficial Microbes 2021;12:321–31.
- Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, et al. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. Frontiers in Medicine 2018;5.

Conflitto di interessi: P. Pellegrino e M. Perez III. sono dipendenti di Sanofi.

Dichiarazioni: Medical writing e pubblicazione finanziati da Sanofi.

## Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 29.10.2021

Accettato il: 01.04.2022

Pubblicato il: 28.04.2022