

Probiotici

Applicazioni cliniche e prospettive future

La flora batterica intestinale ha un ruolo importante nello stato di salute dell'ospite sia come fonte di infezione, sia, al contrario, come meccanismo di protezione e di mantenimento della funzione intestinale. Questa premessa ha portato al tentativo di modificare la flora batterica con "microorganismi vivi non patogeni che, se assunti in quantità adeguate, esercitano effetti positivi sullo stato di salute dell'ospite migliorando l'equilibrio microbico", conosciuti come probiotici. Studi controllati in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel mantenimento della remissione delle pouchiti, nella profilassi delle pouchiti dopo la realizzazione di un reservoir ileoanale, nel mantenimento della remissione della colite ulcerosa e nel trattamento del morbo di Crohn. I probiotici sono efficaci anche nel trattamento della diarrea e dell'intestino irritabile; inoltre, potrebbero avere un ruolo come trattamento aggiuntivo nell'eradicazione delle infezioni da *H. pylori*.

Probiotics - Clinical applications and future perspectives

Summary

The human gut microbiota plays a crucial role in host health, both as a source of infection and, conversely, in protection against disease and maintenance of gut function. This has led to attempts to modify the bacterial flora with probiotics: live non-pathogenic microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host by improving the microbial balance. Double-blind placebo-controlled trials have demonstrated the efficacy of probiotics in the maintenance of remission of pouchitis, in the prophylaxis of pouchitis after the formation of an ileoanal reservoir, in the maintenance of remission of ulcerative colitis, and in the treatment of Crohn's disease. Probiotics are effective also in the treatment of both diarrhoea with its various causes and irritable bowel disease; moreover, probiotics may have a place as adjunctive treatment in *H. pylori* infections.

Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Probiotics - Clinical applications and future perspectives. *Trends Med* 2004; 4(3): 165-172.

© 2004 Pharma Project Group srl

Paolo Gionchetti, Fernando Rizzello, Claudia Morselli, Massimo Campieri

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia-Università di Bologna

Key-words:

**probiotics
lactobacillus
VSL#3
pouchitis
diarrhoea
inflammatory bowel diseases
irritable bowel disease
H. pylori infection**

✉ **Paolo Gionchetti**

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia
Ospedale "S. Orsola-Malpighi"
Via Massarenti, 9
40138 Bologna

Il tratto gastrointestinale può essere considerato come un contenitore con una superficie interna di 200-250 mq, ovvero simile a quella di un campo da tennis, che separa 10.000 miliardi di cellule eucariotiche da 100.000 miliardi di cellule batteriche.

E' evidente che un così elevato numero di cellule batteriche non possa non avere un'influenza importante sulla fisiologia intestinale. Infatti la microflora intestinale costituisce con l'epitelio intestinale e con il sistema immune mucosale (GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue) un'unica entità morfo-funzionale responsabile dell'integrità del

tratto gastroenterico. La microflora intestinale risulta di fondamentale importanza per la maturazione e l'omeostasi del sistema immunitario, lo sviluppo della normale morfologia della mucosa intestinale ed il mantenimento del suo trofismo. E' inoltre in grado di mantenere quello stato permanente di infiammazione cronica bilanciata, la cosiddetta "infiammazione fisiologica", che rappresenta un fenomeno normale nell'intestino umano, essendo la lamina propria della mucosa fisiologicamente infiltrata da linfociti, plasmacellule e macrofagi. Essa è determinata dalla massiva stimolazione del sistema immuni-

tario mucosale da parte degli antigeni luminali, prevalentemente costituiti dai batteri della microflora intestinale e dai loro componenti (figura 1).

Il sistema immunitario mucosale grazie a questo suo stato di allerta, determinato dagli stretti rapporti con la microflora intestinale, è in grado di distinguere tra antigeni potenzialmente dannosi e antigeni non dannosi, quali proteine di origine dietetica e flora commensale, determinando un'efficiente risposta difensiva contro i batteri patogeni ed evitando un'abnorme risposta immunitaria contro la flora batterica commensale (fenomeno della *tolleranza immunologica*).

La microflora intestinale deve essere considerata come un vero e proprio organo, tra i più versatili e attivi dell'organismo, che svolge numerose e importanti funzioni. All'interno della microflora sono stati identificati 50 generi diversi e circa 500 specie batteriche. Solo una parte di queste però (30-40%) costituisce il 95% della massa microbica. Esistono inoltre molti bat-

teri non colture e quindi non identificabili (>60%). Nell'adulto circa il 60-80% del peso secco delle feci è costituito da batteri.

Lo stomaco contiene basse concentrazioni di batteri (10^3 ufc/grammo) e la microflora è prevalentemente Gram-positiva ed aerobia. L'intestino tenue rappresenta una zona di transizione tra la scarsa popolazione batterica dello stomaco e le elevate concentrazioni batteriche del colon.

La concentrazione ed il pattern della microflora del tenue prossimale sono simili a quella dello stomaco. Nell'ileo distale vi è un aumento della concentrazione batterica ($10^5 - 10^8$ ufc/grammo), con una netta predominanza dei Gram-negativi rispetto ai Gram-positivi. Tuttavia la più consistente modificazione della composizione della flora avviene subito dopo la valvola ileociecale; il numero totale di microrganismi aumenta di circa 1 milione di volte e gli anaerobi raggiungono concentrazioni 1.000 volte superiori a quella degli aerobi.

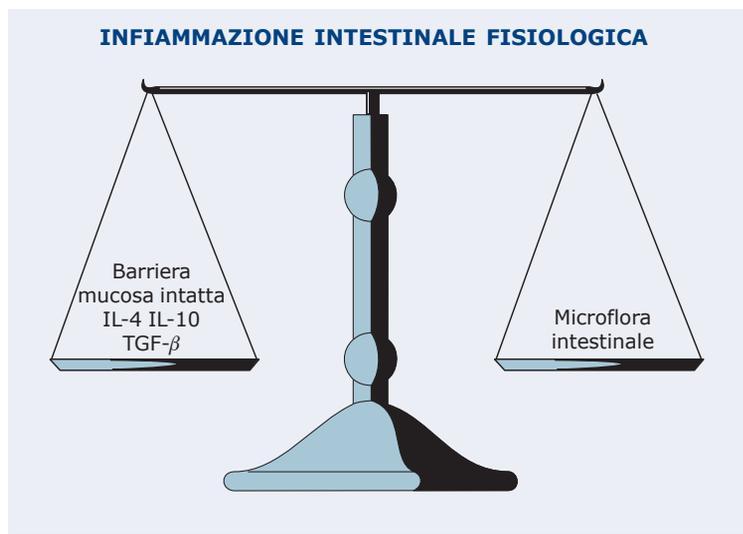
La microflora intestinale è di importanza fondamentale per la funzione immunitaria e per lo sviluppo ed il trofismo della mucosa intestinale.

Classificazione e caratteristiche generali

Il primo a proporre l'impiego di batteri di origine intestinale, allo scopo di mantenere lo stato di salute e prevenire le malattie, fu il premio Nobel russo Elie Metchnikoff il quale, all'inizio del secolo scorso, suggerì che alte concentrazioni di lattobacilli nella microflora intestinale fossero importanti per la salute e la longevità dell'uomo. Nello stesso periodo lo studioso francese Tissier dimostrò che i bifidobatteri rappresentavano la popolazione dominante nella microflora dei neonati allattati con latte materno, a minor rischio di infezioni rispetto ai neonati allattati con latte artificiale, e speculò che la diarrea acuta dell'infanzia potesse essere trattata con la somministrazione di questi microrganismi in concentrazioni elevate. Tuttavia soltanto negli ultimi 20 anni l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sull'individuazione dei batteri ad azione probiotica, sulla loro caratterizzazione e sul loro impiego nella pratica clinica nella prevenzione e cura di malattie dell'apparato gastroenterico e di altri distretti corporei.

Il termine "probiotico" è stato introdotto nel 1965 quando Lilly e Stilwell lo utilizzarono per descrivere qualsiasi sostanza o microrganismo in grado di contribuire all'equilibrio della flora batterica. Più di recente i probiotici sono stati definiti come microrganismi viventi che, se

Figura 1. L'interazione bilanciata tra il sistema immunitario mucosale e la microflora intestinale porta all'infiammazione intestinale fisiologica, condizione essenziale per la difesa e la tolleranza immunologica.



assunti in quantità adeguate, esercitano effetti positivi sullo stato di salute dell'ospite, al di là del semplice effetto nutrizionale¹. Questa definizione sottolinea la necessità che i microrganismi siano vitali, l'importanza di una popolazione sufficiente di microrganismi e suggerisce, inoltre, la possibilità che al miglioramento dell'equilibrio microbico della flora intestinale possano associarsi altri effetti benefici.

I batteri devono possedere alcune caratteristiche per essere definiti probiotici ed essere utilizzati in clinica (tabella 1). I microrganismi probiotici devono essere sia acido che bile-resistenti, devono essere in grado di svolgere le loro azioni metaboliche nel lume intestinale all'interno del quale devono essere in grado di sopravvivere, ma non di persistere per lungo tempo ("colonizzazione transitoria"). I ceppi probiotici dovrebbero essere inoltre in grado di antagonizzare i batteri patogeni attraverso la produzione di sostanze antimicrobiche o la riduzione del pH endoluminale. Devono chiaramente essere sicuri per l'impiego nell'uomo e mantenere le loro caratteristiche di vitalità e di produzione di effetti benefici dopo i processi di coltura e conservazione. A tutt'oggi tuttavia l'impiego dei probiotici in terapia rimane controverso soprattutto perché i meccanismi attraverso i quali eserciterebbero i loro effetti benefici in vivo non sono stati ancora del tutto chiariti.

Meccanismo d'azione

Molti meccanismi d'azione sono stati proposti per spiegare gli effetti benefici dei probiotici. Questi includono:

- Antagonismo verso i batteri

Tabella 1. Proprietà richieste per i batteri probiotici.

- Origine umana
- Acido e bile resistenza
- Capacità di colonizzare transitoriamente l'intestino
- Capacità di svolgere attività metaboliche nel lume intestinale
- Antagonismo verso i batteri patogeni
- Sicurezza ed efficacia
- Capacità di mantenere la vitalità e la stabilità durante i processi di produzione e conservazione

patogeni attraverso l'inibizione dell'aderenza (molti batteri patogeni hanno la necessità di aderire alla mucosa intestinale per determinare il danno) e/o della translocazione batterica attraverso la produzione di sostanze antibatteriche come le Batteriocine (acidofilina, lattocidina, acidolina e acidicolina) e i radicali liberi dell'ossigeno (H₂O₂). Va inoltre ricordata la produzione di acidi organici (acido acetico, lattico e formico) con riduzione del pH endoluminale che limita la crescita di alcune specie potenzialmente patogene.

- Stimolo delle capacità difensive della mucosa intestinale sia a livello immunologico che epiteliale con aumentata produzione di IgA secretorie (prima linea di difesa immunologica dell'organismo umano), inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-8, TNF- α), induzione della produzione di citochine antinfiammatorie (IL-10) e dell'espressione delle mucine intestinali (fondamentali per la costituzione del biofilm protettivo che impedisce l'adesività dei microrganismi patogeni) e normalizzazione della permeabilità intestinale.
- Produzione di nutrienti di speciale importanza per l'in-

testino come acidi grassi a catena corta, che svolgono un ruolo protettivo e trofico sulla mucosa rappresentando la principale fonte energetica per i colonociti.

I batteri più comunemente associati ad attività probiotica sono i Lattobacilli (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*), i Bifidobatteri (*B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. lactis*) e gli Streptococchi (*S. salivarius* subsp. *thermophilus*), ma anche altri batteri non patogeni come alcuni ceppi di *Escherichia coli* o altri microrganismi non batterici come il *Saccharomyces boulardii* sono stati utilizzati in clinica.

I batteri probiotici sono considerati GRAS (Generally Regarded As Safe) dagli organi internazionali e, a tutt'oggi, non sono stati riportati casi di infezione clinica riconducibili all'assunzione orale di microrganismi probiotici. E' bene comunque ricordare che i ceppi probiotici sono sensibili alla maggior parte dei comuni antibiotici e quindi ogni potenziale infezione può essere agevolmente controllata.

Impiego clinico

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sull'impiego dei probiotici nella preven-

zione o nel trattamento di malattie prevalentemente del tratto gastroenterico.

Infezioni gastrointestinali

È sicuramente l'indicazione più studiata per la terapia probiotica. I probiotici sono stati impiegati nella diarrea da *Clostridium difficile*, nelle enteriti virali, in alcune forme di enterocoliti batteriche e di infezioni specifiche quali la diarrea del viaggiatore. Sicuramente il maggior beneficio della terapia con probiotici è stato messo in evidenza nella diarrea acuta dell'infanzia: molti studi hanno dimostrato che la terapia con probiotici è capace di prevenire e di ridurre significativamente la durata e la severità della diarrea acuta virale da *Rotavirus*²⁻⁵.

I probiotici sono risultati efficaci nel ridurre il rischio di recidiva della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* e nel ridurre la frequenza della diarrea associata a questa infezione⁶⁻⁸. Numerosi studi hanno valutato l'efficacia dei probiotici nel prevenire la diarrea associata all'uso degli antibiotici con risultati contrastanti anche per la differenza notevole nel disegno degli studi (uso dei probiotici in combinazione con gli antibiotici o al termine della terapia antibiotica). Due recenti meta-analisi hanno confermato un effetto benefico dei probiotici nella prevenzione della diarrea, sottolineando che resta da essere provata l'efficacia nel trattamento della diarrea associata alla terapia antibiotica^{9,10}. Numerosi studi, condotti con preparazioni probiotiche differenti, hanno mostrato un effetto protettivo della batterioterapia orale nei confronti della "diarrea del viaggiatore" anche se i disegni degli studi, estremamente diversi, e le differenti preparazioni probio-

tiche utilizzate non permettono di trarre conclusioni definitive.

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)

Il razionale dell'impiego dei probiotici nelle MICI è basato su consistenti evidenze che supportano l'implicazione della microflora intestinale nella patogenesi delle MICI.

1. L'ileo terminale e il colon sono le aree a più elevata concentrazione di batteri e rappresentano anche le sedi più frequenti dell'infiammazione nelle MICI; allo stesso modo la pouchite, infiammazione del reservoir ileale o pouch, che si verifica nei pazienti con colite ulcerosa sottoposti ad intervento di proctocolectomia con ileo-ano anastomosi, è associata ad overgrowth batterico e disbiosi.
2. Vi è evidenza di una ridotta tolleranza immunologica nei confronti della propria flora nei pazienti con MICI.
3. La riduzione della concentrazione batterica con l'uso di antibiotici o con la diversione del transito fecale determina riduzione dell'attività nella M. di Crohn e gli antibiotici sono la terapia di prima scelta nella pouchite.
4. Studi recenti hanno dimostrato la capacità del contenuto luminale, presumibilmente dominato dai batteri, di determinare una recidiva post-chirurgica della M. di Crohn nell'ileo terminale entro pochi giorni.
5. L'evidenza più consistente deriva da studi condotti nei modelli di colite sperimentale. Nonostante la grande diversità nel difetto genetico e nell'immunopatologia, una caratteristica consistente di molti modelli murini transgenici e knock-out è la dipen-

denza dalla presenza di una normale microflora per la completa espressione dell'infiammazione; ciò significa *niente batteri, niente colite*.

Tutte queste evidenze hanno suggerito la possibilità di prevenire o trattare le MICI manipolando la flora intestinale e osservazioni sempre crescenti supportano il potenziale ruolo terapeutico dei probiotici¹¹.

Modelli animali

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti nei modelli sperimentali di colite:

- la somministrazione di *Lactobacillus reuteri* ha ridotto l'infiammazione nei modelli di colite sperimentale murina indotta con acido acetico e metotrexate^{12,13};
- la somministrazione di *Lactobacillus* spp. è stata in grado di prevenire lo sviluppo di colite spontanea in ratti knock-out per IL-10¹⁴;
- in questo stesso modello, la continua somministrazione di *Lactobacillus plantarum* è stata in grado di attenuare l'infiammazione dopo che la colite si era già stabilita¹⁵.

Studi sull'uomo

In tre recenti studi controllati, un ceppo non patogeno di *E. Coli*, il Nissle 1917, ha dimostrato di avere un'efficacia sovrapponibile a quella della mesalazina nella terapia di mantenimento della colite ulcerosa¹⁶⁻¹⁸.

Il nostro gruppo ha utilizzato una preparazione probiotica, il VSL#3, caratterizzata da un'elevatissima concentrazione batterica (450 miliardi di batteri vivi liofilizzati) e da un cocktail di 8 specie batteriche differenti (4 di lattobacilli, 3 di bifidobatteri, 1 di *Streptococcus salivarius*). In uno studio in doppio-cieco, controllato contro placebo, 40 pazienti con pouchite cronica che ave-

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento e nella prevenzione di diverse patologie del tratto gastroenterico.

vano ottenuto la remissione clinica ed endoscopica dopo 1 mese di terapia antibiotica combinata con ciprofloxacina 1 g/die e rifaximina 2 g/die, sono stati randomizzati a ricevere VSL#3 6 g/die (1800 miliardi di batteri) o un placebo per 9 mesi. Al termine dello studio tutti e 20 i pazienti trattati con placebo hanno avuto una recidiva, mentre 17 dei 20 trattati con VSL#3 sono rimasti in remissione (figura 2); inoltre tutti e 17 questi pazienti hanno lamentato una ripresa dei sintomi entro 4 mesi dalla sospensione della terapia. Nel gruppo trattato con VSL#3 si è evidenziato un significativo incremento delle concentrazioni fecali dei ceppi somministrati con la preparazione (bifidobatteri, lattobacilli e *Streptococcus thermophilus*), già evidente dopo un mese dall'inizio del trattamento, che è rimasto stabile per tutta la durata dello studio¹⁹.

Di recente questi dati sono stati confermati da uno studio che abbiamo condotto in collaborazione con il gruppo del St. Marks di Londra; 36 pazienti con pouchite refrattaria, dopo aver ottenuto la remissione con un trattamento combinato con metronidazolo 1 g/die e ciprofloxacina 1g/die per 1 mese, sono stati randomizzati a ricevere VSL#3 6 g/die o placebo per 12 mesi; i pazienti sono stati valutati clinicamente, endoscopicamente ed istologicamente; è stata anche valutata la qualità della vita ad intervalli regolari con l'IBDQ. Al termine del follow-up l'85% dei pazienti trattati con VSL#3 era ancora in remissione contro solo 1 paziente trattato con placebo (p<0,001). L'IBDQ score è migliorato significativamente solo nel gruppo trattato con VSL#3²⁰. Questi dati supportano l'impiego della terapia con probiotici ad alta concentrazione nella prevenzione delle recidive nei pazienti con pouchite cronica.

Successivamente, in uno studio in doppio cieco, abbiamo valutato l'efficacia del VSL#3 nella prevenzione dell'esordio della pouchite; 40 pazienti, operati di colectomia con confezionamen-

to di ileo-ano anastomosi, sono stati randomizzati a ricevere VSL#3 3 g/die (900 miliardi di batteri/die) o placebo entro una settimana dalla chiusura dell'ileostomia di protezione per i 12 mesi successivi. I pazienti sono stati sottoposti a controlli clinici, endoscopici ed istologici a 1,3,6,9,12 mesi. Il gruppo trattato con VSL#3 ha mostrato una minor incidenza di pouchite acuta rispetto al gruppo trattato con placebo (10% vs 40%, p<0,02)²¹ (figura 3).

Questa stessa preparazione è risultata efficace nel mantenimento della remissione della colite ulcerosa in pazienti intolleranti o allergici alla salazopirina e/o alla mesalazina²² e più efficace della mesalazina 4 gr/die nella prevenzione post-chirurgica della M. di Crohn, quando somministrata dopo un ciclo di terapia antibiotica (rifaximina)²³.

Infezione da Helicobacter pilori (Hp)

Di recente il *Lactobacillus salivarius* WB1004 ha dimostrato la capacità, in vitro, di inibire l'adesione dell'Hp alle cellule epiteliali gastriche e di impedire la colonizzazione dello stomaco nell'animale da esperimento²⁴.

Il *Lactobacillus acidophilus* LB ha dimostrato la capacità di ridurre la vitalità dell'Hp sia in vitro che in vivo²⁵. In uno studio in doppio-cieco, controllato, randomizzato, è stata testata l'efficacia della somministrazione di *Lactobacillus acidophilus* La1, in associazione con inibitori di pompa protonica o con placebo. Dopo 2 settimane si è ottenuta una significativa riduzione dei valori del breath-test con urea C¹³ in entrambi i gruppi di trattamento²⁶.

La somministrazione del *L. acidophilus* ha determinato un aumento dell'efficacia della tripli-

Figura 2. Probiotici nella terapia di mantenimento della pouchite cronica: risultati clinici.

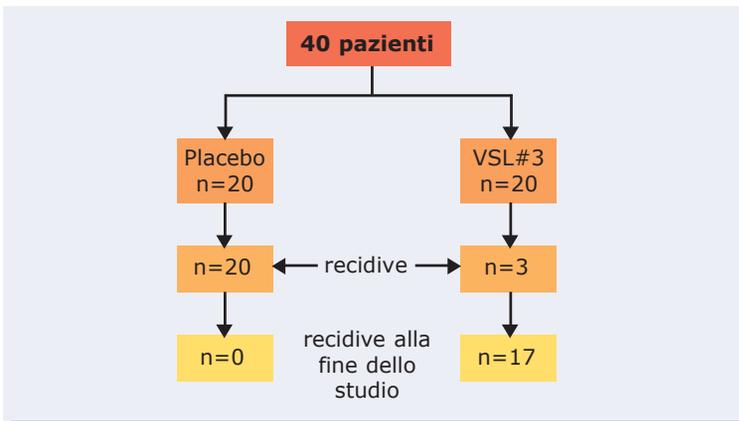
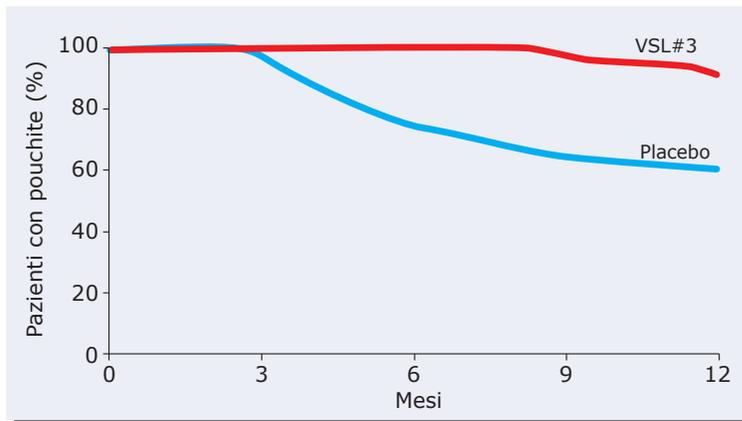


Figura 3. VSL#3 nella prevenzione dell'esordio della pouchite: risultati.

ce terapia nell'eradicazione dell'Hp²⁷.

Più di recente in uno studio giapponese il *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21), somministrato con lo yogurth, ha dimostrato la capacità di ridurre significativamente i valori del breath-test con urea C¹³ dopo 8 settimane²⁸.

Questi dati suggeriscono che la terapia con probiotici potrebbe rappresentare una valida alternativa, o almeno giocare un ruolo come terapia adiuvante, nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

Sindrome del colon irritabile (IBS)

Alcuni studi hanno riportato la presenza di una microflora intestinale alterata nei pazienti affetti da IBS (ad es. riduzione della concentrazione di Coliformi, Lattobacilli e Bifidobatteri

nelle feci dei pazienti, aumento della concentrazione di anaerobi, *Bacterioides* e *E. coli* nelle biopsie) suggerendo la possibilità di trattare questa sindrome con i probiotici.

In uno studio condotto in doppio-cieco contro placebo, la somministrazione di un ceppo di *L. acidophilus* ha determinato la significativa riduzione dei sintomi nel 50% dei pazienti²⁹. Sempre in uno studio controllato in doppio-cieco, una preparazione simbiotica (associazione di un probiotico e di un prebiotico) ha determinato una significativa riduzione dei sintomi in un gruppo di pazienti con IBS a prevalente diarrea³⁰. Più recentemente, con l'impiego di una preparazione ad alta concentrazione di batteri (VSL#3), è stato dimostrato che dopo 2 mesi di trattamento si ottiene una significativa riduzione del gonfiore addominale³¹.

Per contro il *Lactobacillus GG* non è stato superiore al placebo in un gruppo di pazienti con IBS e gonfiore addominale³². Essendo l'IBS una sindrome complessa, sono necessari ulteriori studi per identificare particolari sottogruppi di pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia con probiotici.

Diarrea post-radioterapia

La diarrea è una frequente complicanza della radioterapia per neoplasie dell'addome e della pelvi. In un trial in doppio-cieco contro placebo la somministrazione di *L. rhamnosus*, in un gruppo di pazienti con diarrea moderato-severa, ha determinato effetti benefici³³. Più di recente, 190 pazienti, trattati con radioterapia per carcinoma del colon-retto o della cervice uterina, sono stati randomizzati a ricevere placebo o VSL#3 3 buste/die (1350 miliardi di batteri al di) per tutta la durata della radioterapia. Una percentuale significativamente minore di pazienti ha sviluppato diarrea nel gruppo trattato con VSL#3³⁴.

Altre indicazioni per la terapia con probiotici

Studi preliminari hanno suggerito la possibilità di impiegare i probiotici nel trattamento delle allergie alimentari e della steatosi epatica non-alcoolica, e nella prevenzione della diverticolite e dell'encefalopatia porto-sistemica.

Conclusioni

I probiotici potrebbero rappresentare una modalità semplice ed attraente per trattare le malattie del tratto gastrointestinale, facile da effettuare per i pazienti, naturale e priva di effetti collaterali.

E' importante selezionare una preparazione probiotica ben caratterizzata dal punto di vista microbiologico, infatti non si conoscono la vitalità e la sopravvivenza dei microrganismi in molte delle preparazioni disponibili in commercio. Si deve inoltre ricordare che l'efficacia di una specifica preparazione non implica l'efficacia di altre preparazioni contenenti ceppi diversi

L'efficacia dei probiotici dipende largamente dalla preparazione utilizzata: sono di importanza fondamentale i ceppi, la loro concentrazione e vitalità e la loro capacità di sopravvivenza.

di batteri, poiché ceppi diversi posseggono differenti funzioni metaboliche.

Sono necessari altri studi controllati per meglio definire il ruolo della terapia con probiotici nelle patologie gastrointestinali, ma sicuramente questo ap-

proccio può rappresentare un'ulteriore arma terapeutica ed una efficace terapia adiuvante in molte condizioni cliniche di frequente riscontro.

Nel futuro l'attenzione dei ricercatori dovrà essere focalizzata su una migliore conoscenza e ca-

ratterizzazione della flora batterica intestinale e sui meccanismi d'azione in vivo dei probiotici; queste informazioni saranno utili per chiarire con maggior precisione le potenzialità di questa promettente modalità terapeutica. **TiM**

Bibliografia

1. Schaafsma G. State of the art concerning probiotic strains in milk products. *IDF Nutr Newsl* 1996; 5:23-24.
2. Vanderhoof JA. Probiotics and intestinal inflammatory disorders in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:S34-S38.
3. Guandalini S. Probiotics in the treatment of diarrheal disease in children. *Gastroenterol Int* 1998; 11:87-90.
4. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344:1046-1049.
5. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:54-60.
6. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271:1913-1918.
7. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer GW, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1285-1287.
8. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:S11-S13.
9. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1461-1467.
10. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-1367.
11. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: New Insight to Pathogenesis or a Possible Therapeutic Alternative? *Gastroenterology* 1999; 116:1246-1249.
12. Fabia R, Ar'rajab A, Johansson M-L, et al. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:155-162.
13. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fibre on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996; 111:334-344.
14. Madsen KL, Tavernini MM, Doyle JSG, et al. *Lactobacillus* sp prevents development of enterocolitis in interleukin-10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116:1107-1114.
15. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, et al. Continuous feeding of *Lactobacillus plantarum* attenuates established colitis in interleukin-10 deficient mice. *Gastroenterology* 1998; 114:A1081.
16. Kruis W, Schuts E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:853-858.
17. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey P, et al. Non pathogenic *Escherichia coli* vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635-639.
18. Kruis W, Fric P, Stolte M. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia Coli Nissle 1917* and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl):A127.
19. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
20. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintain remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-114.
21. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-1209.
22. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the faecal flora composition of a new probiotic preparation. Preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis (UC) intolerant or allergic to 5-aminosalicylic acid (5 ASA). *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1103-1108.
23. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000; 118:A781.
24. Kabir AMA, Aiba Y, Kamiya S, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41:49-55.
25. Coconnier MH, Lievin V, He-

- mery E, *et al.* Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Env Microbiol* 1998; 64:4573-4580.
26. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, *et al.* Effect of Whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60:203-209.
 27. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, *et al.* A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1625-1629.
 28. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, *et al.* Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:709-710.
 29. Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M, *et al.* Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1579-1585.
 30. Bazzocchi G, De Simone C, Gionchetti P, *et al.* Efficacy of a symbiotic preparation on functional intestinal disorders (FD) with altered bowel habit: a double-blind controlled study. *Gastroenterology* 2001; 120:A750-A751.
 31. Kim HJ, Camilleri M, McKinnzie S, *et al.* A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:895-904.
 32. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Digest Liver Dis* 2000; 32:294-301.
 33. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, *et al.* Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:391-396.
 34. Delia P, Sansotta G, Donato V, *et al.* Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2150-2152.