



# *Probiotici+* **Antibiotici**

La più ampia gamma di evidenze cliniche







# *Probiotici+* **Antibiotici**

## **Indice**

- 05** Effetti indesiderati degli antibiotici sul microbiota e implicazioni patologiche
- 06** Resistenza agli antibiotici
- 06** Probiotici e antibiotici
- 06** Probiotici Lab4/Lab4S e antibiotici
- 07** Evidenze dell'efficacia di Lab4/Lab4S durante e dopo la terapia antibiotica
- 07** Evidenze per *Saccharomyces boulardii*
- 07** Evidenze per Lab4
- 08** Riduzione di *Clostridium difficile*
- 09** Riduzione dei patogeni opportunisti
- 10** Riduzione di *Candida albicans* e altri lieviti
- 11** Riduzione dei livelli di resistenza antibiotica nel microbiota di ricrescita
- 12** Evidenze per Lab4 + *S. boulardii* (Lab4S)
- 14** Lab4 – Una molteplicità di benefici
- 15** Bibliografia



*I microbiologi Dott. Nigel Plummer e Dott.ssa Sue Plummer hanno fondato Cultech Ltd nel 1994 con la visione di un'azienda che ponesse la ricerca scientifica al proprio centro.*





# Effetti indesiderati degli antibiotici sul Microbiota e implicazioni patologiche

**La scoperta degli antibiotici e il loro successivo impatto nella riduzione della mortalità e della sofferenza da malattie infettive rappresenta, senza dubbio, il progresso più rilevante della medicina del XX secolo.**

Sebbene gli antibiotici costituiscano uno strumento terapeutico fondamentale nel trattamento delle infezioni batteriche, la loro somministrazione determina frequentemente un'alterazione significativa del microbiota intestinale, ovvero della complessa comunità di microrganismi residente nel tratto digestivo. Tale alterazione, definita disbiosi, consegue all'azione indiscriminata degli antibiotici sui batteri patogeni e su quelli commensali, con riduzione della diversità microbica e frequente sovracrescita di specie batteriche indesiderate. Le principali ricadute cliniche sono le seguenti:

- **Diarrea Associata agli Antibiotici (AAD)**, compresi i casi sostenuti da *Clostridium difficile* (*C. difficile*), con conseguente aumento della suscettibilità ad altre infezioni anche al di fuori del tratto intestinale. Tale evenienza è in larga misura riconducibile alla capacità dei batteri commensali di contrastare l'infettività dei patogeni intestinali, funzione che viene meno proporzionalmente alla riduzione della loro carica batterica.
- **Disturbi gastrointestinali**: la disbiosi antibiotico-indotta può portare ad una sintomatologia sovrapponibile alla Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS), caratterizzata da gonfiore addominale, dolore addominale e alterazione dell'alvo nelle forme sia stitiche sia diarroiche. La comparsa di tali sintomi, a distanza di settimane o mesi dalla terapia antibiotica, porta spesso a sottostimare il nesso causale.
- **Implicazioni per la salute a lungo termine**: le modificazioni del microbioma intestinale indotte dagli antibiotici sono state associate a un aumentato rischio di patologie croniche quali allergie, obesità e malattie infiammatorie intestinali, con maggiore rilevanza nelle prime fasi della vita (0-16 anni) e in presenza di un utilizzo ripetuto di antibiotici.

- **5 studi randomizzati controllati con placebo sull'utilizzo di antibiotici**
- 1 studio sulla diarrea da *C. difficile* associata agli antibiotici in pazienti ospedalizzati
- 2 studi sulla perturbazione del microbiota intestinale durante e dopo la terapia antibiotica
- 2 studi sulla resistenza antibiotica successiva alla terapia



## Resistenza agli antibiotici

**Pur non configurandosi come patologia in senso stretto, la resistenza agli antibiotici rappresenta verosimilmente la principale minaccia alla salute umana nel XXI secolo. La diffusione del fenomeno è capillare: si stima che le infezioni da microrganismi resistenti causino attualmente circa 700.000 decessi annui, cifra destinata, secondo le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), a raggiungere i 10 milioni entro il 2050.**

Ogni ciclo di terapia antibiotica può alterare il microbiota intestinale, favorendo la selezione e la proliferazione di ceppi batterici resistenti. I soggetti esposti frequentemente agli antibiotici tendono ad albergare un maggior numero di geni di resistenza nel proprio microbiota, con conseguente incremento del rischio di infezioni sostenute da patogeni resistenti. Le misure attualmente disponibili per contrastare la progressione della resistenza antibiotica si limitano essenzialmente alla restrizione dell'uso, sia in ambito zootecnico sia nella pratica clinica, con riduzione delle prescrizioni per patologie virali autolimitanti.

Dati emergenti indicano che taluni probiotici potrebbero rivelarsi efficaci nel ridurre i livelli di resistenza antibiotica nel cosiddetto microbiota di ricrescita, se assunti in concomitanza con la terapia antibiotica.

## Probiotici e Antibiotici

La somministrazione orale di antibiotici esercita quasi sempre un effetto devastante sul microbiota del tenue, poco numeroso ma funzionalmente indispensabile, mentre l'impatto sulla ricca popolazione batterica del colon risulta generalmente meno pronunciato. Ne consegue che i ceppi batterici sensibili all'antibiotico vengono eliminati o ridotti drasticamente, lasciando spazio alla proliferazione di batteri resistenti e di microrganismi non bersaglio del farmaco, tra cui i lieviti.

L'integrazione con probiotici in concomitanza con la terapia antibiotica e preferibilmente anche al suo termine, contribuisce a colmare le lacune di colonizzazione lasciate dai batteri eradicati. Sebbene l'effetto sia verosimilmente transitorio, dal momento che i probiotici stessi possono risultare sensibili all'azione dell'antibiotico, il beneficio si mantiene grazie all'integrazione quotidiana per tutta la durata del trattamento, con significativa attenuazione del danno collaterale a carico del microbiota del tenue in particolare.

## Probiotici Lab4/Lab4S e antibiotici

Lab4S rappresenta un'associazione esclusiva tra *Saccharomyces boulardii*, il lievito probiotico più studiato per la prevenzione delle infezioni associate agli antibiotici, e Lab4, il consorzio probiotico batterico multiceppo la cui efficacia nel ridurre la disbiosi antibiotico-correlata è stata documentata in studi clinici controllati.

È stato dimostrato che i Probiotici Lab4 e Lab4S riducono la resistenza antibiotica complessiva nel microbiota di ricrescita.

## Studi clinici

# Evidenze dell'efficacia di Lab4/Lab4S durante e dopo la terapia antibiotica

## Evidenze per *Saccharomyces boulardii*

*Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) è il probiotico più studiato al mondo per l'impiego in associazione agli antibiotici. Diverse meta-analisi (Tabella 1) ne hanno documentato i seguenti effetti:

- Riduzione della AAD causata da *C. difficile* e da altri patogeni
- Riduzione della carica dei patogeni opportunisti nel microbiota di ricrescita successivo alla terapia antibiotica

Tabella 1

Riferimento (Meta-Analisi)	Popolazione	N. RCTs (Partecipanti)	Incidenza AAD nel gruppo controllo	Incidenza AAD nel gruppo <i>S. Boulardii</i>	Risk Ratio (95%CI)	NNT	Esito
Szajewska H & Kołodziej M. (2015)	Adulti e Bambini	21 (4,780)	18.7%	8.5%	0.47 (0.38-0.57)	10	Riduzione significativa del rischio di ADD in entrambe le fasce d'età
Guo Q et al (2019)	Bambini	9 (3,165)	21%	8%	0.36 (0.24-0.54)	8	Riduzione significativa del rischio di ADD; confermata dall'analisi per sottogruppi Cochrane
McFarland LV (2010)	Adulti	10 (1,858)	19.2%	9.3%	0.47 (0.35-0.63)	10	Riduzione significativa del rischio di DAA

## Evidenze per Lab4

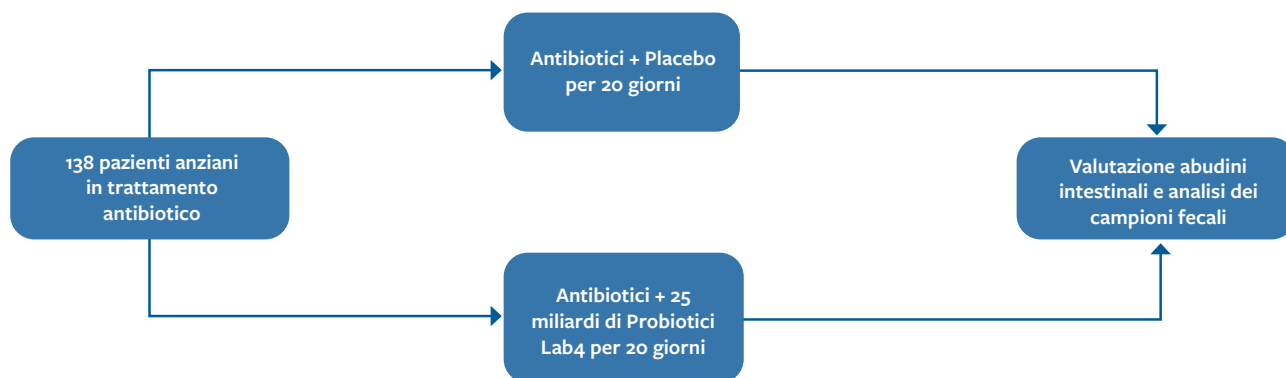
In associazione alla terapia antibiotica, Lab4 ha documentato i seguenti benefici:

- Riduzione della diarrea da *C. difficile*
- Contenimento delle popolazioni di patogeni opportunisti, tra cui enterobatteri, enterococchi, stafilococchi e *Candida albicans*
- Riduzione della resistenza antibiotica nel microbiota in ricrescita

## Riduzione di *C. difficile*



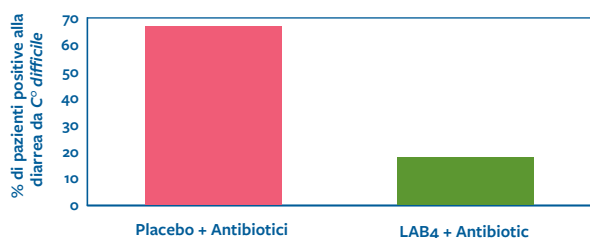
Studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto dall'Università di Cambridge e dall'Ospedale Addenbrooke's (Regno Unito), finalizzato a valutare se la supplementazione con Probiotici Lab4 durante la terapia antibiotica sia in grado di prevenire la diarrea da *C. difficile*.



## Risultati

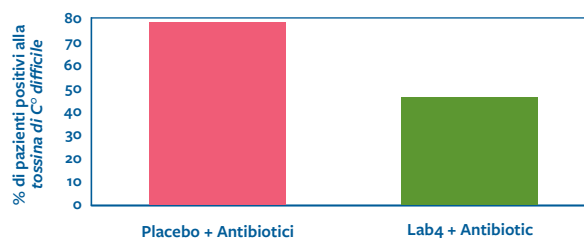


### Incidenza della diarrea da *C. difficile*



- I partecipanti del gruppo Lab4 hanno presentato una minore incidenza di diarrea da *C. difficile* rispetto al gruppo placebo

### Presenza della tossina di *Clostridium difficile*



- Questo in virtù di una ridotta rilevazione della tossina batterica specifica.

## Conclusioni



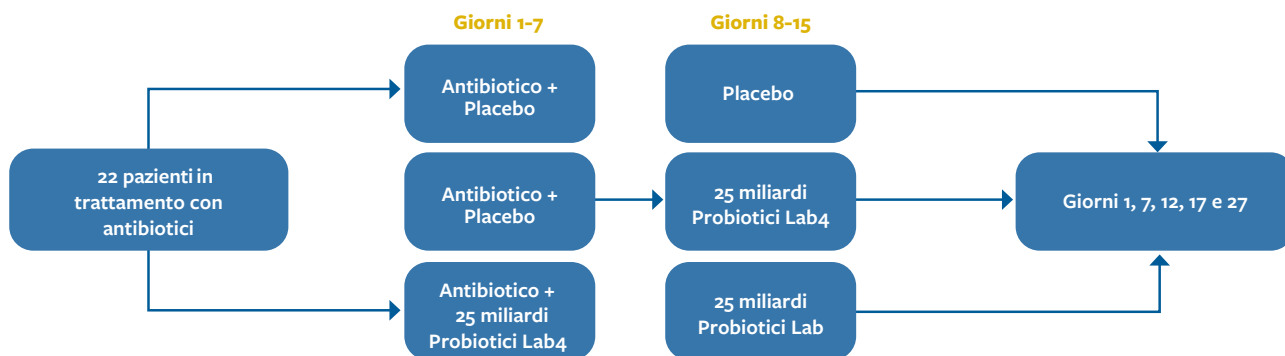
L'integrazione con Probiotici Lab4 si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza della tossina di *C. difficile* e della diarrea ad essa associata in pazienti ospedalizzati.



## Riduzione dei patogeni opportunisti



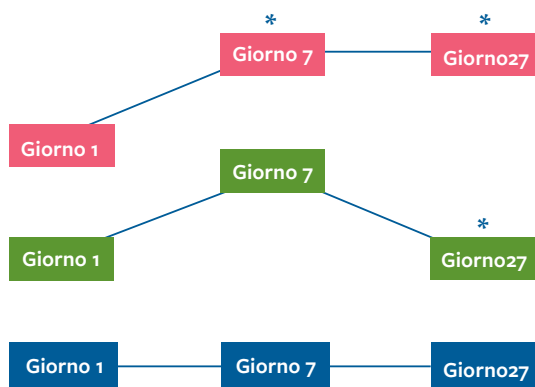
Studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto dall'Università di Cambridge e dall'Ospedale Addenbrooke's (Regno Unito), volto ad analizzare l'effetto dei Probiotici Lab4 sulla prevenzione della sovracrescita di microrganismi patogeni al termine della terapia antibiotica.



## Risultati



### Effetto degli antibiotici e dei Lab4 sugli anaerobi facoltativi opportunisti



Il numero di anaerobi facoltativi opportunisti (enterobatteri, stafilococchi ed enterococchi):

- È aumentato significativamente nei pazienti che ricevevano antibiotici e placebo al termine della terapia antibiotica ( $*P < 0,05$ ) ed è rimasto elevato dopo la sospensione degli antibiotici ( $*P < 0,05$ ).
- È aumentato significativamente nei pazienti che ricevevano antibiotici e placebo al termine della terapia antibiotica ( $*P < 0,05$ ), ma è poi diminuito significativamente dopo l'introduzione dell'integrazione con Probiotici Lab4 post-antibiotico ( $*P < 0,05$ ).
- È rimasto stabile nei pazienti che hanno ricevuto antibiotici e Probiotici Lab4 contemporaneamente per tutta la durata dello studio.

● Antibiotico / Placebo    ● Antibiotico seguito da Lab4    ● Antibiotico con e seguito da Lab4

## Conclusioni



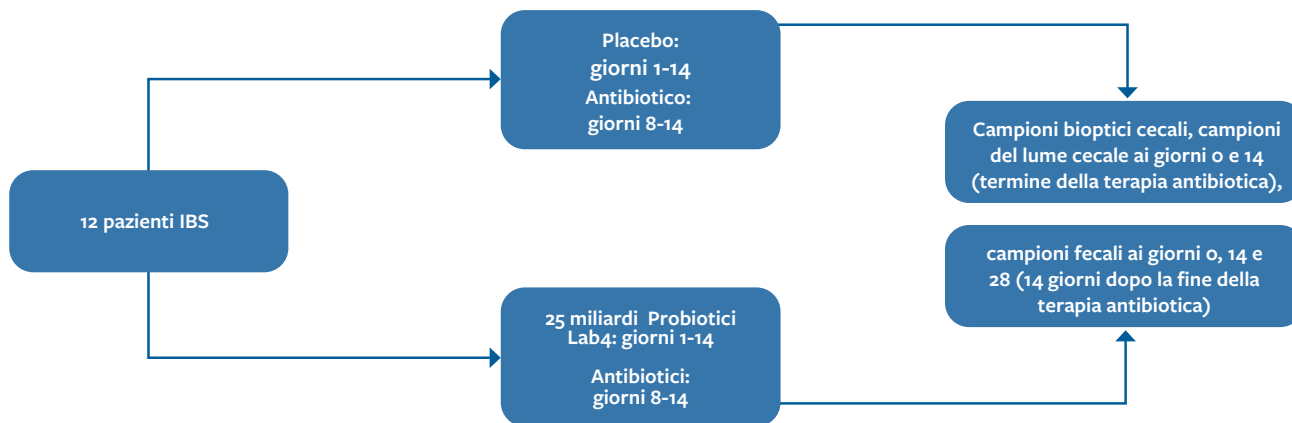
Lab4, somministrato immediatamente dopo il ciclo antibiotico, ha contribuito a correggere la sovracrescita dei patogeni opportunisti (enterobatteri, stafilococchi ed enterococchi). Tuttavia, ancor più rilevante è il fatto che, quando Lab4 è stato somministrato contestualmente al ciclo antibiotico, ha prevenuto qualsiasi sovracrescita di tali patogeni opportunisti. Questo riscontro ha contribuito all'attuale raccomandazione di somministrare i probiotici in concomitanza con gli antibiotici, anziché attendere il termine del ciclo.



# Riduzione di *Candida albicans* e altri lieviti



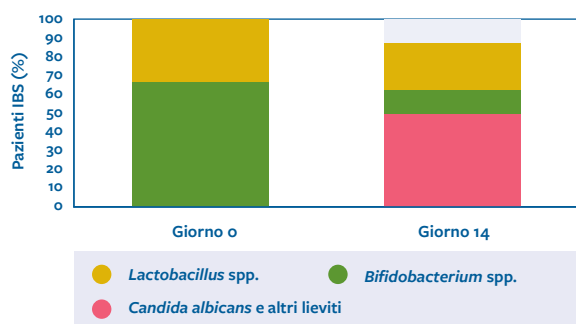
Studio condotto dall'Università di Cambridge e dall'Ospedale Addenbrooke's (Regno Unito) finalizzato a valutare l'effetto dei Probiotici Lab4 sulla composizione del microbiota in soggetti affetti da IBS sottoposti a terapia antibiotica.



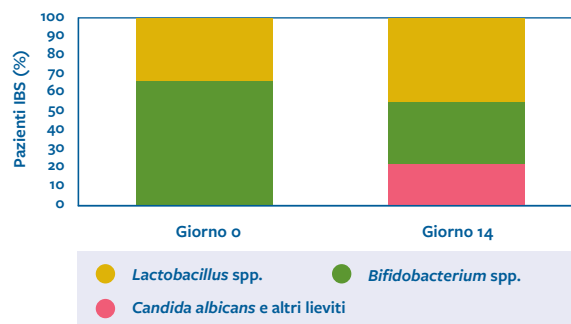
## Risultati



### PLACEBO + ANTIBIOTICI - Biopsia cecale



### Lab4 + ANTIBIOTICI Biopsia cecale



- Al giorno 14 è stato rilevato un aumento significativo di *Candida albicans* (*C. albicans*) e altri lieviti.
- Al giorno 14 si è osservata anche una riduzione nella rilevazione di bifidobatteri e lattobacilli.

- Al giorno 14 la rilevazione di *C. albicans* e di altri lieviti era ridotta rispetto al gruppo placebo.

## Conclusioni



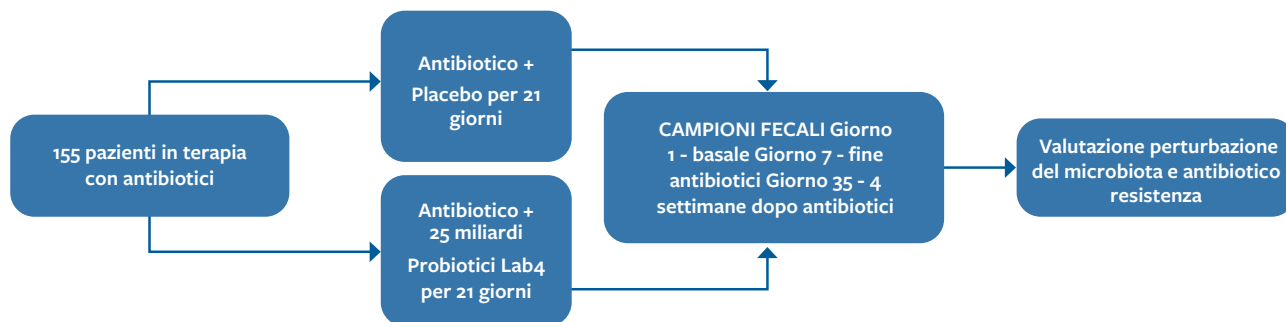
In questo studio innovativo, di dimensioni ridotte e di natura invasiva, l'integrazione con Probiotici Lab4 in associazione alla terapia antibiotica ha ridotto i livelli di *C. albicans* e di altri lieviti intestinali associati all'epitelio cecale.

La colonizzazione dell'epitelio intestinale da parte di *C. albicans* può innescare una risposta infiammatoria e, qualora la colonizzazione non venga eliminata, può evolvere verso uno stato infiammatorio cronico.

# Riduzione dei livelli di resistenza antibiotica nel microbiota di ricrescita



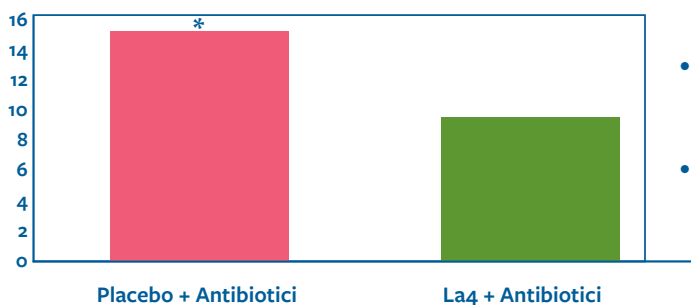
Studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto dall'Università di Cambridge e dall'Ospedale Addenbrooke's (Regno Unito), volto a valutare l'impatto dei Probiotici Lab4 sulla resistenza antibiotica nella popolazione microbica intestinale di ricrescita al termine della terapia.



## Risultati



### Sviluppo di resistenza enterococcica all'amoxicillina in pazienti sensibili a 4 settimane dalla terapia antibiotica



- Nel gruppo placebo si è osservato un incremento statisticamente significativo della quota di pazienti con enterococchi antibioticoresistenti al termine della terapia antibiotica (\* $P = 0,012$ ).
- Nel gruppo Lab4 non è stata rilevata alcuna variazione significativa della resistenza enterococcica nel periodo post-antibiotico.

## Conclusioni



L'integrazione con Probiotici Lab4 si è dimostrata in grado di ridurre il livello di resistenza antibiotica nel microbiota di ricrescita. Tale riscontro suggerisce che l'impiego di probiotici possa configurarsi come intervento proattivo nel contrasto alla progressione della resistenza antibiotica.



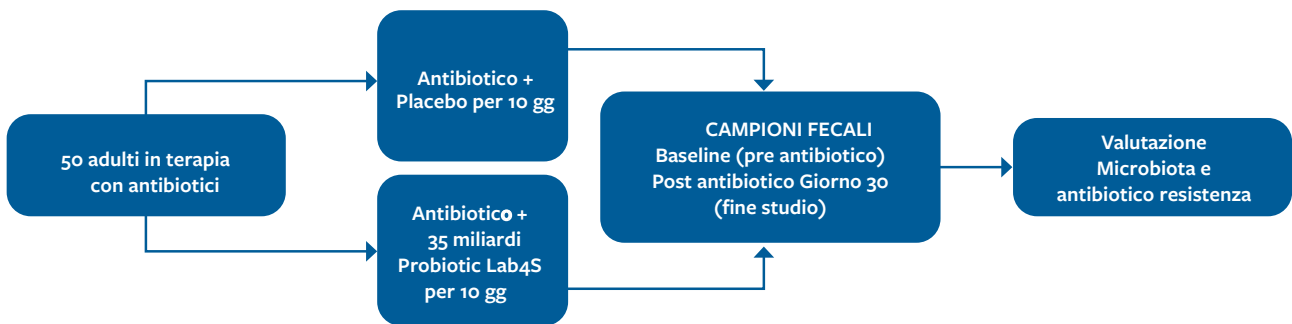
# Evidenze per Lab4 + *S. boulardii* (Lab4S)



Rispetto al placebo, i Probiotici Lab4S somministrati in associazione agli antibiotici hanno documentato i seguenti benefici:

- Preservazione della diversità del microbiota intestinale
- Riduzione dei batteri indesiderati e potenziali patogeni opportunisti, con contestuale incremento delle specie batteriche benefiche
- Riduzione dei livelli di resistenza antibiotica nel microbiota di ricrescita

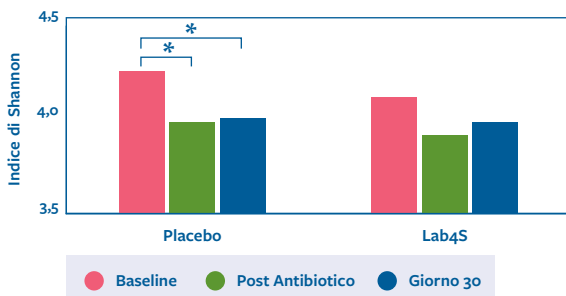
Studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, volto ad analizzare l'effetto dei Probiotici Lab4S, somministrati in associazione alla terapia antibiotica, sulla composizione del microbiota intestinale e sulla resistenza antibiotica.



## Risultati

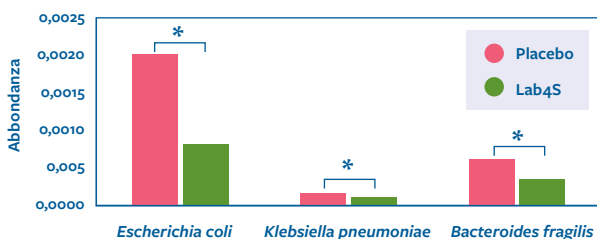


### Preservazione della diversità batterica



- Nel gruppo placebo si è osservata una riduzione statisticamente significativa della diversità alfa, intesa come numero di specie batteriche presenti e relativa abbondanza, al termine del trattamento antibiotico (\* $P = 0,0320$ ), persistente fino alla fine dello studio (\* $P = 0,0014$ ).
- Nel gruppo Lab4S la diversità alfa è rimasta stabile per l'intera durata dello studio, a indicare un effetto protettivo del trattamento probiotico.

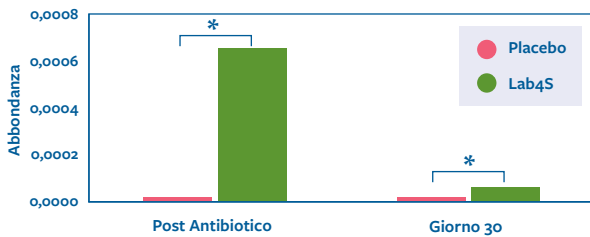
### Riduzione dei batteri "indesiderati"



- Lab4S ha significativamente contenuto la sovracrescita dei batteri indesiderati nel microbiota di ricrescita.
- Al giorno 30, nel gruppo placebo si è registrato un incremento significativo di *Escherichia coli* (\* $P < 0,0001$ ), *Klebsiella pneumoniae* (\* $P = 0,0084$ ) e *Bacteroides fragilis* (\* $P = 0,021$ ) rispetto al gruppo Lab4S.

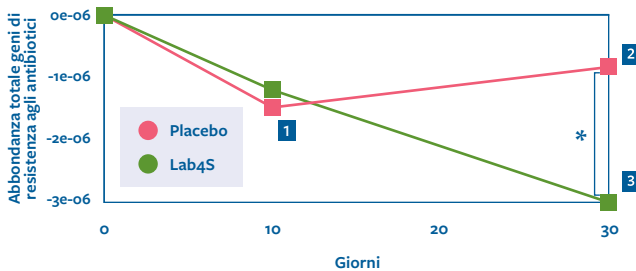
## Risultati

### Incremento delle specie benefiche



- I probiotici Lab4S hanno contribuito alla preservazione delle specie batteriche benefiche durante e dopo la terapia antibiotica.
- Nel gruppo placebo si è osservata una riduzione significativa di *Lactobacillus acidophilus* in risposta al trattamento antibiotico (\* $P < 0,0001$ ), mantenuta al giorno 30 (\* $P = 0,0017$ ).

### Riduzione della resistenza agli antibiotici



- In entrambi i gruppi si è riscontrata una riduzione complessiva dell'abbondanza dei geni di resistenza antibiotica, verosimilmente attribuibile alla contrazione generale della popolazione batterica indotta dall'antibiotico.
- Nel gruppo placebo, tuttavia, i ceppi resistenti sopravvissuti al ciclo antibiotico hanno acquisito un peso proporzionalmente maggiore nel microbiota di ricrescita.
- Nel gruppo Lab4S, la colonizzazione da parte della popolazione probiotica non solo ha prevenuto la sovracrescita dei ceppi resistenti, ma sembra averli attivamente soppiantati, con ulteriore riduzione della loro abbondanza.

## Conclusioni

Lab4S si è dimostrato efficace nel ridurre le perturbazioni associate alla terapia antibiotica attraverso la preservazione della diversità microbica. La presente esperienza costituisce una seconda dimostrazione della capacità di Lab4 di ridurre la resistenza antibiotica quando assunto in associazione agli antibiotici. Trattandosi di un intervento potenzialmente unico a documentare tale effetto, questo riscontro può essere considerato un contributo di rilievo nel contrasto alla resistenza antibiotica come sfida sanitaria globale.



## Una moltitudine di benefici

- I Probiotici Lab4 hanno documentato benefici simultanei sulla salute digestiva, sulla funzione immunitaria, sulla performance atletica, sull'asse intestino-cervello e in associazione alla terapia antibiotica.
- I Probiotici Lab4S rappresentano un'associazione esclusiva del consorzio batterico Lab4 con il lievito *S. boulardii*, microrganismo saprofito del tutto apatogeno e insensibile agli antibiotici. Tale combinazione ha documentato benefici nel prevenire la sovracrescita di batteri indesiderati e di altri lieviti.
- Il consorzio Lab4 è adatto all'ambiente intestinale umano, con documentata capacità di sopravvivere all'acidità gastrica e agli acidi biliari e di colonizzare il tessuto epiteliale e il muco.
- Durata di conservazione fino a 24 mesi in condizioni di temperatura ambiente\*.

## Meccanismi d'azione della miscela Lab4

### Interconnessione dei sistemi biologici

L'intestino, e per estensione il microbiota, è ampiamente interconnesso con la quasi totalità degli altri sistemi fisiologici dell'organismo: il sistema immunitario, l'apparato endocrino, il sistema nervoso centrale e la fisiologia metabolica.

### Il Probiotico come modulatore del microbiota

In quanto modulatori del microbiota, i probiotici, se efficaci, sono potenzialmente in grado di esercitare effetti benefici su tali sistemi distanti, effetti che possono manifestarsi contestualmente ai benefici sulla salute intestinale sopra descritti.

### Colonizzazione

Lab4 è costituito da *Lactobacillus acidophilus* (due ceppi), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* e *Bifidobacterium bifidum*. I lattobacilli sono i colonizzatori prevalenti del tenue, scarsamente popolato, mentre i bifidobatteri sono presenti in modo significativo nell'ileo distale e nel colon.

### Integrazione del microbiota durante la terapia antibiotica

Somministrati in associazione agli antibiotici, preferibilmente a distanza di almeno due ore dalla dose dell'antibiotico, i microrganismi probiotici di Lab4 sono in grado di integrare il microbiota intestinale fisiologico, attenuando l'effetto depletivo dell'antibiotico. La supplementazione continuativa per tutta la durata del trattamento ne garantisce il mantenimento dell'effetto.

### Elevate concentrazioni di UFC

La dose giornaliera raccomandata di Lab4S apporta 25 miliardi di UFC di Lab4 e 10 miliardi di UFC di *S. boulardii*, entrambi a livelli di efficacia clinicamente documentati. L'esperienza degli ultimi trent'anni ha consolidato l'evidenza che dosaggi elevati di ceppi probiotici efficaci producono effetti più rapidi, più marcati e più riproducibili. In tutti gli studi clinici condotti a oggi su soggetti adulti, Lab4 è stato somministrato alla dose di 25 miliardi di UFC al giorno, con riscontro di una ampia e coerente gamma di benefici attraverso molteplici condizioni patologiche, in particolare in ambito di salute intestinale.

\*Nei prodotti in polvere e in capsule prodotti e confezionati in condizioni appropriate.

## Specifiche dei Lab4

Le miscele di Probiotici Lab4 sono disponibili in forma di polvere liofilizzata concentrata a varie concentrazioni. Per maggiori dettagli [info@lab4probiotics.co.uk](mailto:info@lab4probiotics.co.uk) [www.lab4probiotics.co.uk](http://www.lab4probiotics.co.uk)

## Bibliografia

Guarner F et al 2024. Gut dysbiosis mediates the association between antibiotic exposure and chronic disease. *Front Med (Lausanne)* 11:1477882.

WHO 2019. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis

WHO 2023. Antimicrobial resistance. Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Szajewska H, Kołodziej M 2015. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* Oct;42(7):793-801.

Guo Q et al 2019. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea.

*Cochrane Database Syst Rev* Apr 30;4(4):CD004827.

McFarland LV 2010. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* May 14;16(18):2202-22.

Plummer S et al 2004. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *International Microbiology*, 7:59-62

Madden JAJ et al 2005. Effects of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled pilot study *International Immunopharmacology* 5(6): 1091-1097.

Plummer S et al 2013. Effects of probiotics on the caecal and faecal microbiota of Irritable Bowel Syndrome patients receiving antibiotics: a pilot study. Short Communication. ENGIHR, Valencia, Spain, 18-20th September 2013, pg183-6

Plummer S et al 2005. Effects of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy. *Int J of Antimicrobial Agents* 26:69-74

John D et al 2024. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the impact of probiotic supplementation on antibiotic induced changes in the gut microbiome. *Front. Microbiomes* 3:1359580.



*Probiotici+*  
**Antibiotici**



[lab4probiotics.co.uk](http://lab4probiotics.co.uk)  
[www.cemon.eu](http://www.cemon.eu)  
[info@cemon.eu](mailto:info@cemon.eu)