

Protocollo
sui criteri di selezione
e sul consiglio razionale
dei **PROBIOTICI**
in **FARMACIA**





Copyright © 2017 by EDRA SpA

EDRA SpA
Via Spadolini, 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1 - Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Ludovico Baldessin
Chief Operations Officer

Responsabile Editoriale
Susanna Garofalo

eISBN: 978-88-214-4681-8

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di...

SOMMARIO

Autori.....	3
1. INTRODUZIONE	5
2. I PROBIOTICI IN FARMACIA: A CHE COSA CI RIFERIAMO?	7
3. COME RICONOSCERE UN VERO PROBIOTICO: QUALITÀ E CRITERI DI SELEZIONE	8
4. IL CONSIGLIO DEI PROBIOTICI	12
5. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE	18
BIBLIOGRAFIA	19



AUTORI

Corrado Giua Marassi

Presidente Società Italiana Farmacia Clinica (SIFAC)

Assunta Pistone

Ricercatrice e responsabile area Nutraceutica SIFAC

REVISORI

Prof.ssa Anna Maria Fadda

Presidente Associazione Docenti e Ricercatori Tecnologia e Legislazione Farmaceutica (ADRITELF)

Prof. Simone Guglielmetti

Microbiologo Università degli Studi di Milano

Dott. Fabrizio Pregliasco

Virologo Università degli Studi di Milano

Dott. Enzo Ubaldi

Responsabile area gastroenterologica SIMG

PROTOCOLLO SUI CRITERI DI SELEZIONE E SUL CONSIGLIO RAZIONALE DEI **PROBIOTICI IN FARMACIA**

1. INTRODUZIONE

L'evoluzione del mondo dei probiotici ha interessato trasversalmente diversi ambiti, creando una vera e propria filiera (Figura 1), che nasce nei laboratori di ricerca con la "produzione di conoscenza" sulle proprietà dei "microrganismi benefici" e i loro effetti sulla salute dell'uomo. I risultati della ricerca trovano un risvolto applicativo, a livello industriale, nei prodotti contenenti probiotici per uso umano e, a seconda che si tratti di un alimento o integratore alimentare, un dispositivo medico o farmaco, la loro commercializzazione deve far riferimento alla relativa normativa ministeriale e/o europea. In questo senso, il regolatorio funge da filtro per le proprietà che il prodotto può vantare in etichetta, al fine di tutelare il consumatore.

D'altra parte, la diffusione in libera vendita di una quantità abnorme di questi prodotti ha aumentato il rischio di confusione nel consumatore, che spesso rimane disinformato o male informato sui possibili effetti benefici.

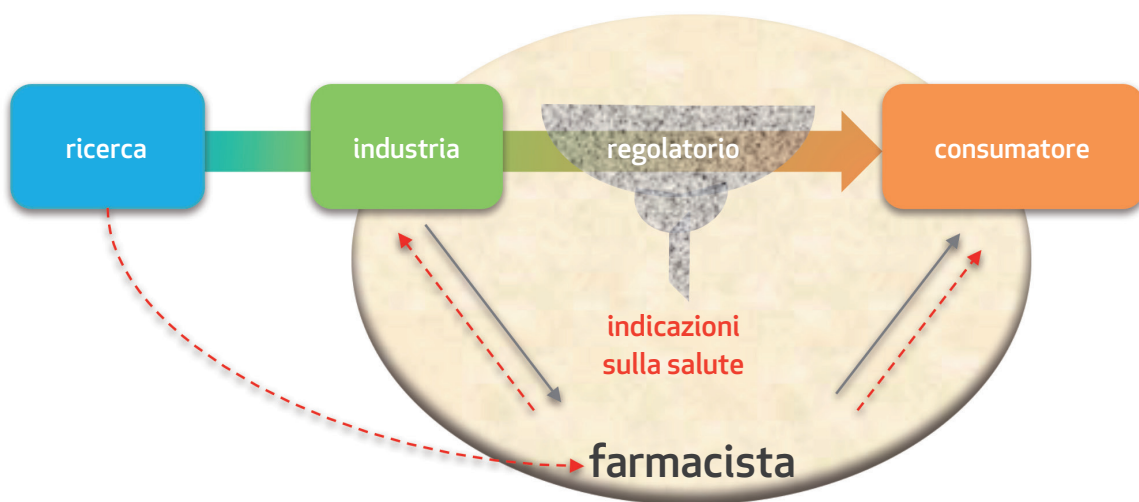


Figura 1. La filiera dei probiotici e il ruolo del farmacista.

In questo contesto, la figura del farmacista ha una doppia valenza, sia in qualità di professionista della salute sul territorio, nel supporto del paziente a una scelta informata, ma anche rispetto alle proposte aziendali, decidendo a monte cosa “tenere in casa” e definendo di conseguenza il ventaglio di prodotti della propria farmacia. In un ambito così complesso e in continua evoluzione, su che base, al momento del consiglio, il farmacista sceglie il probiotico da dispensare tra le innumerevoli referenze presenti in farmacia? Cosa lo condiziona o lo orienta? Che percezione ha di questi prodotti e delle sue conoscenze sulla tematica?

Per rispondere a questi interrogativi, la Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC) ha condotto nel 2016 un progetto di ricerca volto a conoscere il *modus operandi* del farmacista nel consiglio dei probiotici: attraverso un sondaggio sono state raccolte le tendenze e le abitudini di oltre 250 farmacisti, distribuiti su tutto il territorio italiano. Tra i risultati ottenuti, è sicuramente interessante che l'85,5% degli intervistati abbia riportato di consigliare più volte al giorno i probiotici (Figura 2A); questo dato è in linea con quelli di vendita che descrivono il mercato dei probiotici in crescita, definendo la farmacia come canale di elezione per la dispensazione di probiotici. Una parte del questionario è stata dedicata alla formazione dei farmacisti. Dai risultati mostrati in Figura 2B si evince che la tematica dei probiotici non viene affrontata in ambito universitario, come dichiarato dal 75,7% degli intervistati; di contro, la conoscenza del farmacista sui probiotici è risultata essere principalmente spinta dalla curiosità personale. Inoltre, il 63,4% ha definito rilevanti, per la propria conoscenza sui probiotici, le informazioni riportate sulla scheda tecnica dei prodotti.

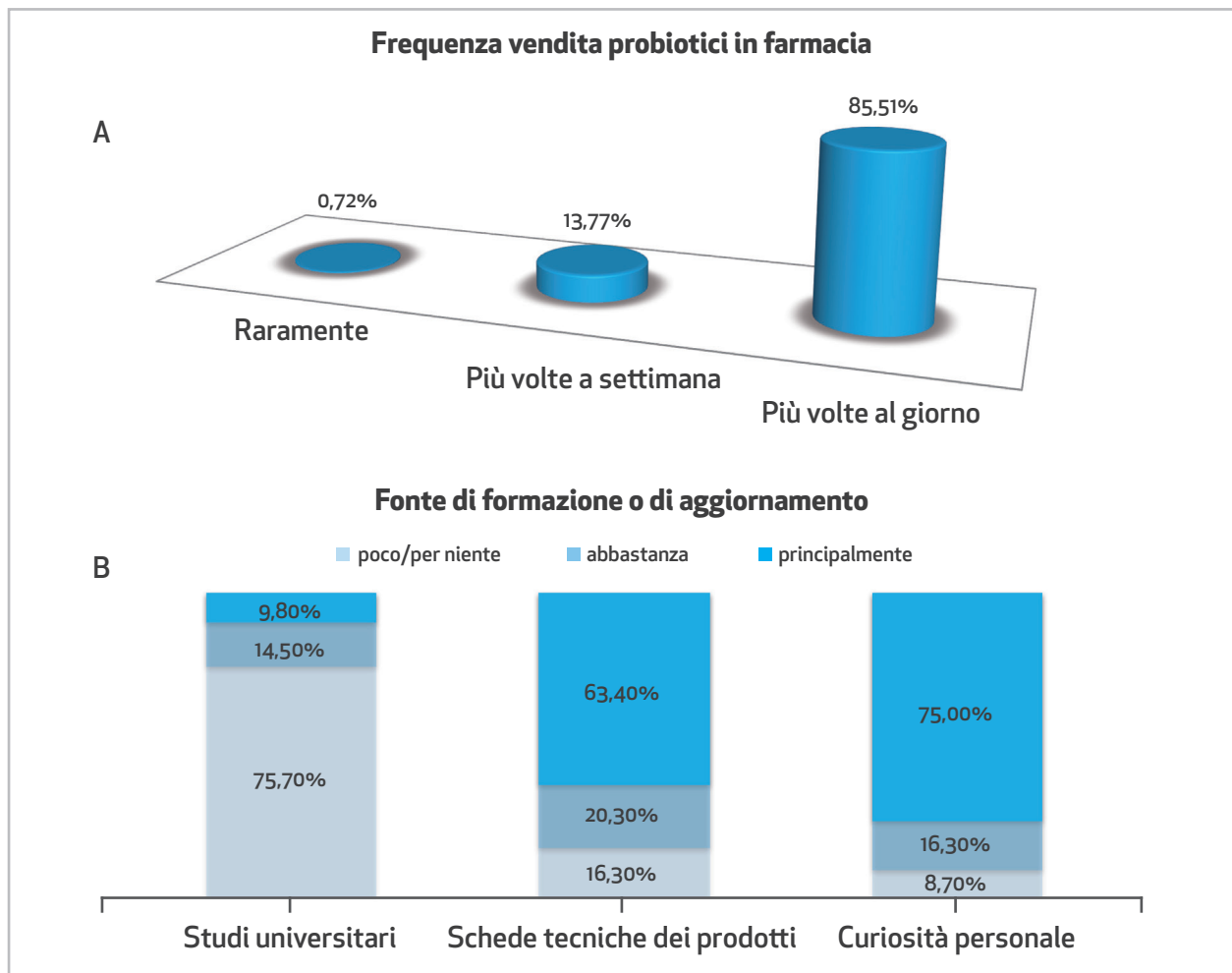


Figura 2. Risultati del sondaggio rivolto ai farmacisti.



Già da questi dati emerge come nonostante la centralità del farmacista nel consiglio dei probiotici quale veicolo di informazioni per il paziente, manchi tuttavia uno strumento che suggerisca un approccio standard conforme ai dati validati dalla comunità scientifica e alla normativa di riferimento.

In risposta all'esigenza di formazione dei farmacisti e alla luce delle nuove linee guida dell'autorità europea sulla sicurezza alimentare (EFSA) inerenti alle indicazioni sulla salute, SIFAC propone questo protocollo con l'obiettivo di: a) delineare le criticità che influiscono sulle proprietà di un prodotto contenente probiotici; b) fornire al farmacista le nozioni fondamentali per riconoscerne la qualità, sulla base dei requisiti che il produttore dovrebbe garantire; c) delineare un approccio razionale per il consiglio dei probiotici in farmacia.

Dunque, rendere accessibile la "scienza dei probiotici" rispetto alle evidenze e ai limiti normativi e industriali significa dotare il farmacista di consapevolezza sia per interfacciarsi con il produttore sia per sostenere una scelta razionale al momento del consiglio (Figura 1, frecce rosse), in linea con quanto riportato dal Codice Deontologico del farmacista (art. 35), secondo il quale anche "nell'attività di vendita di prodotti diversi dai medicinali, il farmacista ha l'obbligo di agire in conformità con il ruolo sanitario svolto, nell'interesse della salute del cittadino e dell'immagine professionale".

2. I PROBIOTICI IN FARMACIA: A CHE COSA CI RIFERIAMO?

Secondo la definizione proposta da FAO e OMS,¹ ampiamente accettata a livello mondiale, gli esperti raccomandano che il termine "probiotico" venga utilizzato solo su prodotti che forniscono **microrganismi vivi e vitali**, in un **adeguato numero di ceppi ben definiti** e a cui si associa una ragionevole aspettativa di **benefici per la salute o il benessere dell'ospite**. Questa definizione, quindi, è sufficientemente ampia da consentire lo sviluppo di una vasta gamma di prodotti, ma è altrettanto rigorosa da imporre alcuni requisiti fondamentali. Nello specifico, quando si parla di probiotici in farmacia ci si riferisce a diverse categorie di prodotti (integratori alimentari, dispositivi medici e farmaci), ciascuna delle quali è associata a diverse destinazioni d'uso, tra cui uso alimentare e topico (nasale e vaginale).

La definizione formulata dal panel di esperti FAO e OMS, inoltre, ha rappresentato la base per la normativa di molti Paesi in tema di probiotici, compresa l'Italia. Il Ministero della Salute nel 2005 ha pubblicato le prime linee guida (aggiornate nel 2013²) in cui ha specificato il campo di applicazione, modificando la definizione di probiotico e facendo riferimento esclusivamente ai probiotici "come parte di un alimento o integratore alimentare". In effetti, la letteratura vagliata dalla commissione scientifica FAO/OMS faceva riferimento all'uso alimentare dei microrganismi benefici. In Tabella 1 sono riportate le definizioni sopracitate; si noti che entrambe fanno riferimento allo stato di vitalità al momento dell'uso, alla concentrazione e alla funzionalità dei microrganismi, perché venga attribuito lo status di probiotico. In realtà, la definizione formulata dalla commissione FAO/OMS non esclude l'uso non alimentare dei probiotici.³

Tabella 1. Definizioni di probiotici e ambito di riferimento

Definizione	Autori	Campo di applicazione
Organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite	FAO/OMS, 2001	Tutti i prodotti contenenti probiotici e destinati all'uso umano
Microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore	Ministero della Salute, 2005, aggiornamento 2013	Uso alimentare (alimenti e integratori alimentari)

Fonte: Review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche, 2016.³

Compatibilmente con linee guida ministeriali ed essendo gli integratori alimentari la categoria a base di probiotici maggiormente rappresentata in farmacia, in questo documento si farà riferimento (salvo diverse specificazioni) agli integratori alimentari.

Strettamente correlato ai probiotici è il concetto di **prebiotico**, definito come “un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbiota”². Si tratta in genere di carboidrati, in particolare oligosaccaridi (fruttooligosaccaridi, FOS); sono sostanze non digeribili, ma se ingerite in quantità adeguata sono in grado di favorire selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o più microrganismi tra quelli già presenti nella flora batterica intestinale o tra quelli contestualmente somministrati come probiotici. In numerose formulazioni commercialmente disponibili in farmacia viene sfruttato il potenziale sinergismo derivante dalla combinazione di probiotici e prebiotici, per questo si parla di **SINBIOTICI**.

3. COME RICONOSCERE UN VERO PROBIOTICO: QUALITÀ E CRITERI DI SELEZIONE

La carta di identità di un integratore alimentare contenente probiotici in commercio è la sua etichetta. La normativa ministeriale, armonizzata con quella europea, prevede che il produttore riporti in etichetta:¹

- la corretta descrizione del microrganismo indicando genere, specie e ceppo di ogni probiotico presente nel prodotto, in accordo con le nomenclature tassonomiche internazionalmente riconosciute (es. genere = *Lactobacillus*; specie = *L. reuteri*; ceppo = ATCC 55730);
- numero minimo di cellule vitali di ogni ceppo probiotico al termine della durata di conservazione (*shelf-life*);
- dosi consigliate relative alle indicazioni d'uso e avvertenza di non discostarsi da queste;
- indicazione d'uso (“*Favorisce l'equilibrio della flora intestinale*”);
- modalità di conservazione;
- contatti dell'azienda produttrice per l'informazione del consumatore.

Diversi studi hanno rilevato, oltre a molteplici errori riscontrati nella nomenclatura dei ceppi, una serie di discrepanze qualitative e quantitative rispetto a quanto riportato sull'etichetta di vari integratori alimentari probiotici,^{4,5} compresi alcuni commercializzati in Italia, come dimostrato da uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e pubblicato nel 2010.⁴ Le linee guida ministeriali introdotte nel 2013 hanno permesso una maggiore chiarezza sull'identità dei microrganismi probiotici riportati in etichetta. Tuttavia, ad oggi numerosi limiti nella standardizzazione delle procedure, per il controllo di qualità di questi prodotti, devono essere affrontati.⁶

Le informazioni riportate in etichetta e sulla scheda tecnica degli integratori hanno lo scopo di supportare la corretta informazione del consumatore, che spesso però non ha gli strumenti per riconoscerne la qualità. Inoltre, come dimostrato dai risultati del sondaggio condotto da SIFAC (si veda Figura 2A), la scheda tecnica è un riferimento per il farmacista da cui attinge le specifiche informazioni riferite dal produttore. Per tale ragione, in questo testo sono stati inseriti dei box di approfondimento delle diciture che solitamente i produttori riportano in etichetta, rimandando, in questo modo, a ciò che il farmacista ha sotto gli occhi quotidianamente.

La qualità di un probiotico e gli effetti benefici a esso associati sono innanzitutto connessi alla qualità microbica, ma condizionata da aspetti tecnologici che i produttori devono prendere in considerazione per assicurare la conformità dei prodotti alle linee guida ministeriali.



I criteri di valutazione e selezione dei microrganismi probiotici sono riassumibili in tre punti principali:

- Sicurezza
- Funzionalità
- Stabilità

Profilo di sicurezza dei probiotici

Affinché un microrganismo, proposto come probiotico, venga considerato sicuro deve essere caratterizzato per i seguenti test: determinazione dell'antibiotico-resistenza, valutazione della patogenicità (produzione tossine e/o metaboliti tossici), induzione di reazioni immunologiche.⁶

Le specie microbiche considerate sicure per l'uso alimentare e alle quali viene attribuito lo status QPS (presunzione qualificata di sicurezza)² sono inserite in un elenco periodicamente aggiornato dall'EFSA, sulla base di:

1. un'affidabile identificazione tassonomica del microrganismo (fino a livello di specie), al fine di permettere la raccolta (i) delle conoscenze scientifiche relative a una determinata specie e (ii) delle informazioni di cui al punto successivo;
2. verifica dell'esistenza di una lunga tradizione di uso sicuro, che riguarda i microrganismi storicamente utilizzati per la fermentazione lattica degli alimenti (principalmente *Lactobacillus* spp. e *Saccharomyces cerevisiae*);
3. monitoraggio delle evidenze scientifiche, in virtù delle quali viene confermato il profilo di sicurezza dei microrganismi già noti e accertato quello di microrganismi che non hanno "una lunga tradizione di uso sicuro".

In aggiunta ai punti sopradescritti, deve poi essere considerata, per ciascun ceppo probiotico, l'eventuale presenza di resistenze antibiotiche di tipo acquisito, le quali non possono essere incluse nel concetto di QPS poiché sono una caratteristica ceppo-specifica.⁶

Box 1 - Resistenza agli antibiotici e sicurezza dei probiotici

È bene chiarire che la resistenza agli antibiotici (RA) nei batteri probiotici di per sé non è un problema di sicurezza, diventa tale solo quando è presente il rischio di trasferimento ad altri batteri potenzialmente patogeni. Se la base genetica del meccanismo di resistenza è una mutazione, la RA è detta intrinseca, non è trasferibile e non implica problemi di sicurezza, bensì una proprietà potenzialmente utile per i ceppi probiotici impiegati nella profilassi della diarrea associata a terapie antibiotiche. L'RA acquisita, invece, deriva dall'acquisizione di DNA di altri batteri attraverso meccanismi di ricombinazione genetica noti come "trasferimento genico orizzontale"; in quest'ultimo caso la trasferibilità genetica implica il rischio di diffusione ad altri batteri potenzialmente patogeni, con conseguente drastica riduzione della sensibilità al trattamento terapeutico con antibiotici.⁷



Uno sguardo all'etichetta

Quando in etichetta il produttore riporta la dicitura "PROBIOTICO ANTIBIOTICO-RESISTENTE", fa riferimento alla proprietà intrinseca (non trasferibile) del ceppo o dei ceppi contenuti all'interno della specifica formulazione. Solitamente sono elencati gli antibiotici verso cui quello specifico ceppo è resistente.

Dopo la commercializzazione, il profilo di sicurezza e la valutazione del rischio dei probiotici devono essere sostenuti da programmi di sorveglianza epidemiologica, la quale deve essere fatta a livello di ceppo (per questo è importante specificare in etichetta anche il nome del ceppo microbico impiegato, ed è raccomandato che tale ceppo sia depositato in una collezione internazionale di riferimento, quali ad esempio la

American Type Culture Collection, ATCC, o la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, DSMZ). A tal proposito, a partire dal 2002 l'ISS ha messo in atto un sistema di sorveglianza, in collaborazione con l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e il ministero della Salute con l'obiettivo di contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti "naturali", tra cui i probiotici. Il sistema di sorveglianza si basa sulla segnalazione spontanea.

Box 2 - Il farmacista informa il paziente



Chiunque osservi una reazione avversa riconducibile a un prodotto contenente probiotici può trasmettere all'ISS, via fax (06-49904248), il modulo ad hoc e disponibile sul sito www.epicentro.iss.it. Le segnalazioni vengono poi valutate da un gruppo di esperti.

Funzionalità dei probiotici

La funzionalità di un prodotto probiotico è da attribuire innanzitutto alla proprietà intrinseca di un microrganismo di svolgere un'attività benefica per la salute dell'uomo. Tra i vari meccanismi associati all'attività probiotica (Figura 3), la difesa contro patogeni e la produzione di metaboliti utili per l'organismo sono quelli riscontrati nella maggior parte dei probiotici studiati, mentre altre funzioni intestinali ed extra-intestinali sono ceppo-specifiche.⁸ Queste evidenze sottolineano l'importanza di differenziare i prodotti sulla base dei microrganismi contenuti.

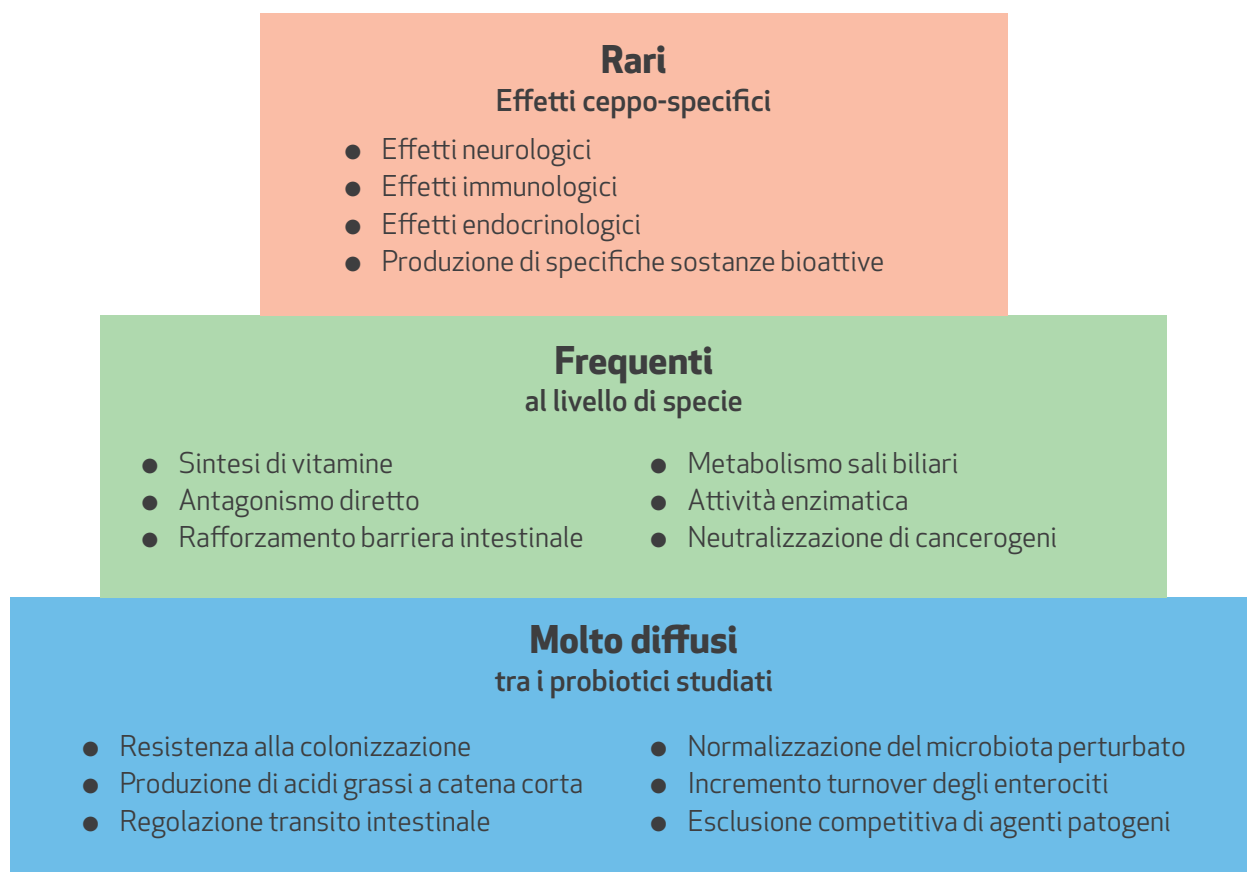


Figura 3. Possibili meccanismi d'azione dei probiotici. Fonte: Hill C, et al.⁸



Tuttavia, non è sufficiente definire l'attività probiotica di un microrganismo, se la destinazione d'uso non è compatibile con le condizioni necessarie a favorirla. Infatti, una volta inseriti in una formulazione, la funzionalità dovrà essere mantenuta anche dopo il consumo, raggiungendo il sito target in sufficienti quantità e preservando lo stato di vitalità dei ceppi probiotici durante il transito nel tratto gastrointestinale. Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che per esercitare l'attività probiotica non basta che i microrganismi siano vivi (capaci di replicarsi), ma devono mantenere lo stato di vitalità, cioè essere metabolicamente attivi.⁶ Pertanto, sia sui microrganismi che successivamente sul prodotto finito, deve essere effettuato uno screening per provare le seguenti caratteristiche:^{6,9}

- sopravvivenza al passaggio della barriera gastrica e tolleranza degli acidi biliari ed enzimi digestivi;
- capacità di aderire e/o proliferare nell'intestino;
- capacità di esercitare i loro effetti benefici attraverso la colonizzazione e/o attività nell'organismo umano.

Perché "una concentrazione adeguata" raggiunga il sito target, la linea guida ministeriale definisce un quantitativo minimo standard di 10^9 cellule vive per ceppo da assumere quotidianamente, per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo probiotico. Questo quantitativo minimo dovrà essere garantito fino alla data di scadenza.

Box 3 - Microrganismi tinalizzati

Si tratta di fermenti lattici (microrganismi probiotici produttori di acido lattico), o di un qualsiasi altro microrganismo, resi inattivi tramite una serie di trattamenti termici successivi (tinalizzazione). Alcuni prodotti propongono batteri probiotici tinalizzati come agenti in grado di espletare funzioni benefiche sulla salute dell'uomo. Tuttavia, essendo il concetto di vitalità discriminante tra un probiotico e altri microrganismi, i tinalizzati (chiamati anche *heat-killed*) non possono essere considerati probiotici. A tal proposito è stato proposto il termine "paraprobiotico" per distinguerli dai probiotici, ma per far riferimento comunque agli effetti sulla salute che i microrganismi tinalizzati sembrano mantenere.¹⁰



Uno sguardo all'etichetta

Quando in etichetta il produttore riporta la dicitura "FERMENTI LATTICI TINDALIZZATI" o "MICRORGANISMI TINDALIZZATI" quel prodotto non può essere definito probiotico. Assumendo che esso possa avere un qualsiasi effetto positivo per la salute del consumatore, potrà invece essere chiamato "paraprobiotico".

Stabilità dei probiotici

I probiotici, essendo organismi viventi, sono soggetti a un naturale e inevitabile decadimento nel tempo. Quindi il concetto di stabilità per i probiotici è relativo alla suscettibilità intrinseca del microrganismo e ai criteri di formulazione (in fase di ricerca), produzione e conservazione, scelti e definiti dal produttore, al fine di preservare la funzionalità del ceppo probiotico nel prodotto finale.^{11,12} Inoltre, l'autenticità della formulazione probiotica deve essere garantita per tutta la vita commerciale del prodotto fino alla scadenza (*shelf-life*). Pertanto, il fabbricante è responsabile della determinazione della *shelf-life*, ragionevolmente stabilita sulla base di test di stabilità e in funzione delle caratteristiche della forma di presentazione dell'integratore.^{2,13}



Uno sguardo all'etichetta

Quando in etichetta il produttore riporta la dicitura "PROBIOTICI LIOFILIZZATI" o "PROBIOTICI MICROINCAPSULATI" fa riferimento alla scelta tecnologica per migliorare la stabilità dei microrganismi nella formulazione e preservare la loro funzionalità. La liofilizzazione è un processo di disidratazione, mentre la microincapsulazione prevede l'applicazione di un rivestimento protettivo esterno alle cellule microbiche prima di sottoporre i ceppi probiotici al processo di liofilizzazione.¹⁴

La stabilità dei probiotici dipende anche dagli eccipienti scelti dal produttore. Una matrice o diluente ideale non deve essere igroscopico (per evitare l'attivazione dei ceppi durante il periodo di conservazione), può fornire nutrienti ai microrganismi, ma in ogni caso deve rispondere alle esigenze tecnologiche.¹⁵



Uno sguardo all'etichetta

Alcune formulazioni riportano in etichetta caratteristiche riferite agli eccipienti, diciture come "SENZA GLUTINE" o "SENZA LATTOSIO". Il profilo di sicurezza di una formulazione è misurato anche in funzione delle caratteristiche degli eccipienti, rispetto a intolleranze riportate dai pazienti.

La stabilità del prodotto è condizionata altresì dalle proprietà barriera e dall'integrità della confezione (*packaging*), per cui tutti gli studi di stabilità devono essere effettuati sulle confezioni pronte per il commercio. I probiotici, infatti, sono estremamente sensibili a variabili ambientali come luce, temperatura, umidità, O₂ in grado di alterare la loro vitalità.

Il tipo di packaging ideale dovrebbe proteggere dall'umidità e dall'ossigeno: particolarmente idonei a tal fine sono il vetro e l'alluminio.¹⁵ Inoltre, dovrebbe essere idoneo alla forma di presentazione dell'integratore (liquida o solida); le più diffuse sono bustine e capsule. Solitamente la scelta del produttore viene orientata dai seguenti fattori: dosaggio della formulazione, costi, popolazione target (bambini o adulti) e compliance del paziente. Infine il packaging dovrebbe evitare l'interazione di componenti incompatibili.

Box 4 - Quali garanzie il farmacista dovrebbe chiedere al produttore per un integratore alimentare contenente probiotici?



- **Sicurezza dei ceppi probiotici:** status QPS, assenza di antibiotico-resistenza trasmissibile
- **Test di stabilità al transito intestinale**
- **Test di stabilità conservazione**
- **Stabilità (tenuta) della confezione**
- **Eventuali certificazioni relative a Sicurezza, Vitalità e Stabilità**

4. IL CONSIGLIO DEI PROBIOTICI

Il ruolo del farmacista

Il ruolo del farmacista nel consiglio dei probiotici è delineato dal Ministero della Salute, nel Manuale della farmacia dei servizi, dove, in un paragrafo dedicato, riporta: "È fondamentale che il farmacista spieghi vantaggi e limiti, fornisca tutte le informazioni richieste dal suo ruolo, suggerendo, per quanto di competenza, le possibili applicazioni. Il farmacista ne rimarca i limiti, sottolinea le avvertenze d'uso, le eventuali controindicazioni e le possibili interazioni con le terapie in corso, facendo riferimento a dati validati dalla comunità scientifica".¹⁶

È chiaro che il consiglio dei probiotici non può dipendere da competenze soggettive del farmacista o dettate dall'esperienza individuale. In conformità al suo ruolo sanitario, un approccio razionale dovrebbe articolarsi in tre azioni:



- **CONOSCERE** la propria offerta per poter differenziare il consiglio in funzione della diversa attività probiotica dei ceppi contenuti nei vari integratori
- **INQUADRARE** le esigenze dei pazienti (approccio metodologico)
- **CONSIGLIARE** il probiotico adeguato, laddove supportato da solide EVIDENZE CLINICHE SULL'UOMO



L'offerta di probiotici in farmacia e le indicazioni sulla salute

Un punto fermo nella definizione di probiotico è la relazione tra il consumo in quantità adeguate e il conferimento di effetti benefici per la salute dell'uomo. Sulla base dei ceppi selezionati e delle scelte tecnologiche del produttore, nell'ampia offerta di probiotici in farmacia si distinguono formulazioni monoceppo e multi-ceppo, liquide e solide, in diverse forme farmaceutiche e ciascuna associata a uno specifico profilo funzionale e a potenziali effetti benefici.

Il produttore descrive le caratteristiche di una specifica formulazione nella scheda tecnica, che rappresenta l'unico riferimento (si veda Figura 2A) a cui attenersi al momento del consiglio in farmacia. Tuttavia, ad oggi, l'unica indicazione sulla salute (*health claim*) ammessa dal Ministero della Salute sull'etichetta ("*Favorisce l'equilibrio della flora batterica intestinale*")² è molto generica per consentire un consiglio differenziato, in funzione delle esigenze dei pazienti.

L'autorità europea, infatti, nel valutare le argomentazioni tecnico-scientifiche fornite dai produttori come prova di specifici vantaggi per la salute (secondo il Reg. 1924/2006 e linee guida ad hoc), ha rigettato tutti i *claim* richiesti fino ad oggi, per due ragioni principali:

1. gli integratori alimentari in quanto tali sono destinati a una popolazione sana, pertanto tutti i dati clinici che coinvolgevano popolazioni patologiche sono stati esclusi;
2. gli effetti di un probiotico sull'ospite sono "ceppo-specifici", ne consegue che l'effetto benefico non può essere esteso ad altri ceppi della stessa specie. Inoltre, lo studio dei possibili effetti favorevoli di formulazioni multi-ceppo deve essere specifico e non limitarsi a sommare le evidenze relative agli effetti dei vari ceppi miscelati.

Questi due fattori hanno ridotto drasticamente la mole di trial clinici presentati dai produttori per comprovare la fondatezza scientifica delle indicazioni sulla salute degli integratori alimentari contenenti probiotici.

Aggiornamenti EFSA e possibili implicazioni

Vista la complessità delle procedure di richiesta di autorizzazione, l'EFSA nel gennaio 2016 ha pubblicato un aggiornamento della linea guida del 2011, a seguito di un processo di consultazione delle parti interessate, con lo scopo di assistere i produttori nella preparazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute relative a specifici ambiti di applicazione: sistema immunitario, tratto gastrointestinale e difesa contro i microrganismi patogeni.¹⁷

Nel documento viene spiegata la procedura di valutazione adottata dagli esperti EFSA e, tra le novità introdotte, vi è l'apertura alle prove di efficacia su pazienti patologici, purché l'effetto fisiologico ascrivibile a un probiotico possa riferirsi alla popolazione generale.

La presentazione di richieste secondo il modello EFSA potrà accelerare i tempi di valutazione e l'eventuale accettazione di *claim* sulla salute sui prodotti per uso alimentare rappresenterebbe una svolta storica, con immancabili ricadute sull'intera filiera dei probiotici (si veda Figura 1): ricerca, industria, consumatore. Ma anche di fronte a questa prospettiva, il ruolo di figure sanitarie presenti sul territorio (medico e farmacista) diverrebbe ancora più importante per informare i pazienti, prevenire atteggiamenti scorretti, sostenere un consiglio differenziato e consapevole.

Di seguito saranno riportati degli esempi di possibili indicazioni sulla salute presi in considerazione nella linea guida EFSA, relativi all'area dei disturbi minori, di competenza del farmacista, con relativa argomentazione delle più recenti evidenze scientifiche.

Indicazioni per il discomfort gastrointestinale negli adulti

Dalla linea guida EFSA. Il discomfort intestinale è una condizione di malessere che si può manifestare con occasionali episodi di gonfiore, dolore addominale/crampi e borborigmi, sensazione di evacuazione incompleta. La riduzione dei sintomi associati a discomfort gastrointestinale è considerata un indicatore di miglioramento della funzione GI, ammettendo come popolazione su cui testare l'efficacia dei probiotici i pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS).

Ambito di riferimento. L'IBS è un disturbo intestinale cronico, la cui sintomatologia (dolore addominale, disfunzione intestinale e gonfiore addominale) può variare da paziente a paziente, con un importante impatto sulla qualità della vita. L'inquadramento clinico differenziale prevede l'esclusione di cause organiche.¹⁸ L'IBS è più frequente nelle donne ed è stata riscontrata anche nei bambini. È associata a stress, dieta non equilibrata, l'assunzione di farmaci o conseguenza di infezioni gastrointestinali. L'uso di probiotici in questi pazienti è supportato da una consolidata letteratura,¹⁹ oltre che dalle linee guida gastroenterologiche.²⁰

Evidenze cliniche. Diverse formulazioni di probiotici, a diversi dosaggi, assunti per periodi superiori alle 4 settimane, hanno mostrato un miglioramento dei sintomi in pazienti con IBS (Tabella 2).²¹ Si noti, però, come l'effetto sui vari sintomi sia diverso per le varie formulazioni. Le ragioni sono da attribuire a differenti disegni sperimentali e alle variabili considerate nei vari studi, che non permettono di delineare un meccanismo d'azione unico che sottende al miglioramento stesso. D'altra parte l'effetto dei probiotici potrebbe essere attribuito al riequilibrio della flora intestinale come effetto generale e non a un'azione ceppo-specifica.³

Possibili raccomandazioni. L'alimentazione sembra incidere notevolmente sulla evoluzione dell'IBS e andrebbe adattata al paziente in base alla sintomatologia che manifesta. Solitamente, si tende a consigliare il consumo di alimenti ricchi di fibre per migliorare le funzioni intestinali. Tuttavia, fibre insolubili (per esempio la crusca) peggiorano la condizione del paziente esacerbando gonfiore e dolore. Preparati di fibre solubili, invece, possono aiutare in caso di stitichezza, ma danno problemi di gonfiore. Altri alimenti che possono aggravare i sintomi sono caffè, cioccolato e sostituti dello zucchero come sorbitolo e fruttosio.¹⁸

A conferma di quanto detto, è diventata pratica comune tra i gastroenterologi sottoporre i pazienti IBS a dieta "NO-FODMAP", cioè una dieta priva (o quasi) di "Fermentable Oligo-di- and Mono-saccharides, And Polyols", e quindi anche di fibre solubili.²²

Indicazioni sulla difesa immunitaria contro patogeni nel tratto respiratorio

Dalla linea guida EFSA. La riduzione di incidenza, gravità e/o durata dei sintomi relativi a infezioni del tratto respiratorio superiore (rinite, faringite, sinusite, otite media e comune raffreddore) o infezioni delle vie respiratorie inferiori (bronchite, bronchiolite e polmonite) o entrambi, è riportata nella linea guida EFSA come effetto per sostenere l'indicazione sulla difesa immunitaria contro patogeni nel tratto respiratorio.¹⁷

Ambito di riferimento. Infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI), sia di origine virale che batterica, sono una delle principali cause di morbilità, soprattutto nei bambini e negli anziani, oltre a essere la principale causa di prescrizione di antibiotici.²² Attraverso l'inquadramento clinico differenziale, andrebbero escluse cause non infettive (es. reazioni allergiche).^{17,23}


Tabella 2. Effetti di diversi trattamenti con probiotici sui pazienti con IBS

Formulazione	Dosaggio (CFU)	Durata del trattamento (settimane)	Risultati
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG; <i>L. rhamnosus</i> Lc705; <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS; <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-12	1×10^7	20	↑ stabilizzazione del microbiota intestinale; ↓ distensione e dolore addominale; ↓ sintomi IBS
<i>L. acidophilus</i> CUL60; <i>L. acidophilus</i> CUL21; <i>B. lactis</i> CUL34; <i>B. bifidum</i> CUL20	$2,5 \times 10^{10}$	8	↑ qualità della vita; ↓ severità dei sintomi, gonfiore non migliorato
<i>Streptococcus thermophilus</i> ; <i>L. bulgaricus</i> ; <i>L. acidophilus</i> ; <i>B. longum</i>	1×10^8 1×10^7	4	Miglioramento della funzione barriera mucosale e dei sintomi intestinali; ↓ permeabilità del piccolo intestino
<i>Escherichia coli</i>	$1,5-4,5 \times 10^7$	8	↓ tipici sintomi di pazienti IBS
<i>B. longum</i> LA101; <i>L. acidophilus</i> LA102; <i>Lactococcus lactis</i> LA103; <i>S. thermophilus</i> LA104	1×10^{10}	4	↑ qualità della vita; ↓ flatulenza; ↓ dolori addominali e gonfiori
<i>L. acidophilus</i> SDC	2×10^9	4	↓ sintomi IBS, disturbi intestinali (discomfort)
<i>E. coli</i> and <i>Enterococcus faecalis</i>	$3-9 \times 10^7$	8	↓ 50% score sintomi globali e score del dolore addominale
<i>L. paracasei</i> F19; <i>L. acidophilus</i> La5; <i>B. lactis</i> Bb-12	5×10^7	8	Miglioramento frequenza del dolore, severità di dolore e gonfiore, soddisfazione per abitudini intestinali e impatto sulla vita quotidiana
<i>L. paracasei</i> F19; <i>L. acidophilus</i> La5; <i>B. lactis</i> Bb-12	5×10^7 (500 ml)	8	Nessuna differenza tra <i>L. acidophilus</i> La5 (500 ml) e placebo
<i>B. bifidum</i> MIMBb75	1×10^9	4	↓ dolore, distensione, gonfiore, disordini digestivi; ↑ qualità della vita
<i>L. plantarum</i> 299v	1×10^{10}	4	↓ dolore addominale e gonfiore
<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. plantarum</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>B. breve</i> ; <i>B. lactis</i> ; <i>B. longum</i> ; <i>S. thermophilus</i>	1×10^{10}	8	↑ qualità della vita
<i>L. casei rhamnosus</i> (LCR 35)	6×10^8	4	↓ pazienti IBS che lamentano diarrea; ↓ 50% dello score della severità IBS
<i>B. lactis</i> CNCMI-2494	$1,25 \times 10^{10}$	12	Significativo miglioramento dei sintomi IBS

 Fonte: Didari T, et al.²¹

Evidenze cliniche. La difesa contro i patogeni rappresenta uno dei meccanismi riscontrato nella maggior parte dei probiotici studiati⁸ e numerosi dati in letteratura hanno riportato effetti positivi sul sistema respiratorio associati alla modulazione immunitaria da parte di probiotici.^{10,24,25} Il meccanismo d'azione non è ancora chiaro, ma i probiotici sarebbero in grado di modulare sia l'immunità locale, rafforzando l'integrità dell'epitelio intestinale, sia l'immunità sistemica.²³

Diversi ceppi e/o dosaggi sono stati valutati, rispetto al placebo, nella prevenzione di URTI in persone di diverse età, ma comunque a rischio (Tabella 3). I risultati hanno dimostrato che i probiotici sono stati migliori del placebo nel ridurre il numero di persone che manifestavano episodi di URTI, la durata media di un episodio,

Tabella 3. Variabili misurate per la valutazione di efficacia e/o sicurezza di diverse formulazioni probiotiche a diversi dosaggi per la prevenzione delle URTI

Formulazione	Dosaggio (CFU/giorno)	Durata del trattamento (settimane)	Variabili misurate
<i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL 9 <i>Lactobacillus paracasei</i> 8700:2	1×10^9	12	Recupero di batteri probiotici nelle feci; eventi avversi; incidenza raffreddore comune; score sintomi; risposta immunitaria
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 (matrice latte)	10^{10}	12	N. episodi per bambino; N. giorni con malattie respiratorie; N. giorni con trattamento antibiotici; N. giorni di assenza dal nido a causa di malattie respiratorie
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota + sciroppo di fruttosio, zucchero e latte scremato in polvere	4×10^{10}	20	Insorgenza di un episodio di URTI; durata; score dei sintomi (gravità)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG strain from Valio) in latte fermentato	10^9	–	N. bambini con infezioni GI; N. bambini con infezioni respiratorie; N. bambini con vomito e diarrea; N. infezioni gastrointestinali di durata >2 giorni
<i>L. bulgaricus</i> OLL1073R-1 e <i>S. thermophilus</i> OLS3059 (matrice yogurt)	$1,8-3,2 \times 10^{10}$ $5,7-7,9 \times 10^{10}$ rispettivamente	–	Insorgenza del raffreddore comune e influenza; effetti sui parametri immunitari; sicurezza
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	10^{10}	–	Incidenza della prima infezione e ricorrenza; effetti collaterali
<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i>	$10^9 \times 2$	12	Sintomi raffreddore; N. sintomi; durata dei sintomi; assenza da scuola; antibiotici
<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i> (latte fermentato)	10^9-10^{10}	–	Frequenza e severità di patologie respiratorie; influenza dello stato nutrizionale
Actimel (latte fermentato con <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001)	2 unità	20	N. patologie; durata; N. giorni senza sintomi; N. bambini assenti da scuola per malattia; dosaggio di IgA nella saliva per misurare la risposta immunitaria; soddisfazione generale con l'intervento nutrizionale
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LGG e <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12	10^9	12	Qualità della vita rispetto allo stato di salute; N. giorni di assenza da scuola e lavoro
<i>L. gasseri</i> PA 16/8, <i>B. longum</i> SP 07/3, <i>B. bifidum</i> MF 20/5 con vitamine e minerali	10^7	–	Durata e incidenza degli episodi; infezioni virali; lactobacilli e bifidobacteria nelle feci

Fonte: Hao Q, et al.²⁶

l'uso di antibiotici e l'assenza da scuola legata al raffreddore comune. Questo indica che l'uso dei probiotici può essere vantaggioso rispetto al placebo nella prevenzione della URTI acuta. Tuttavia, la qualità delle prove era bassa o molto bassa per la necessità di ulteriori conferme dei dati analizzati.²⁶

Approccio metodologico

Indipendentemente dalle specifiche applicazioni, il consiglio dei probiotici da parte del farmacista non può prescindere dalla valutazione di tutti i fattori che concorrono alla sicurezza e alla funzionalità del probiotico da proporre. Pertanto, un approccio razionale potrebbe seguire lo schema che proponiamo di seguito.



Il farmacista:

1 - esclude fattori di rischio:



- condizioni patologiche per le quali l'assunzione di probiotici è controindicata (es. pazienti immunodepressi)
- intolleranze agli eccipienti (glutine, lattosio).

2 - indaga sulle necessità del paziente:



Orientare il consiglio in funzione della finalità del trattamento e alle condizioni in cui il paziente assumerà l'integratore. Ad esempio, se il paziente dovrà assumere il probiotico durante un viaggio, consigliare formulazioni solide (orosolubili o capsule deglutibili), sia per praticità, ma soprattutto per una migliore resistenza alle variazioni di temperatura, rispetto alle forme liquide.

3 - fornisce informazioni su:



Modalità di assunzione e di conservazione del prodotto, secondo le informazioni fornite dal produttore, sottolineandone l'importanza rispetto all'efficacia del trattamento stesso.

4 - propone stili di vita adeguati:



È noto come stress psico-fisico, alimentazione scorretta (eccesso di grassi, dieta ricca di proteine, eccesso di zuccheri), uso scorretto di farmaci (antinfiammatori, lassativi) siano tutte cause di disbiosi. Proporre stili di vita corretti coadiuva il trattamento con probiotici nel riequilibrio della microflora intestinale.

Quale probiotico e per quale dosaggio: applicazioni cliniche basate sull'evidenza

Data la specificità d'azione di ciascun ceppo probiotico, influenzata poi dalla formulazione in cui è contenuto, le potenziali applicazioni, la popolazione target e il dosaggio di uno specifico integratore probiotico vanno individuati proprio nelle evidenze cliniche sull'uomo.

L'organizzazione mondiale di gastroenterologia (WGO) ha redatto delle linee guida, di cui l'ultimo aggiornamento nel 2011, in cui espone una serie di condizioni cliniche per le quali sono descritti in letteratura benefici da parte di specifiche formulazioni di probiotici (Tabella 4). Quelle di interesse per il farmacista:²⁰

- prevenzione e trattamento della **diarrea infettiva** (adulti e bambini);
- riduzione della **diarrea associata agli antibiotici** (adulti e bambini).

Nei bambini, l'effetto sembra essere legato a specifici ceppi, tra cui *L. rhamnosus* GG, per il trattamento della diarrea acuta da infezione e la prevenzione della diarrea associata ad antibiotico. Mentre negli adulti non ci sono prove legate a specifici ceppi, probabilmente l'efficacia dimostrata per le diverse formulazioni è da attribuire al riequilibrio della flora batterica intestinale.³

Tabella 4. Livello di evidenza scientifica per l'efficacia di specifiche formulazioni, a specifici dosaggi e su popolazione target definita

Condizione clinica	Formulazioni	Dose giornaliera raccomandata	Livello evidenza
Diarrea acuta infettiva adulti	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁹ cfu 3v	1b
	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060	10 ⁹ cfu 2v	2b
	<i>Saccharomyces boulardii</i> (<i>cerevisiae</i>)	10 ⁹ cfu per capsule, 2-6 capsule	1b
Diarrea acuta infettiva bambini	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ -10 ¹¹ cfu 2v	1a
	<i>Saccharomyces boulardii</i> (<i>cerevisiae</i>)	200 mg 3v	1a
	Indian Dahi	10 ¹⁰ cfu 2 o 3v	2b
Prevenzione AAD adulti	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁹ cfu 2v	1b
	<i>L. rhamnosus</i> GG	1 g o 4 x10 ⁹ cfu	1b
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ - 10 ¹¹ cfu 2v	1b
	<i>L. casei</i> DN-114 001 in latte fermentato	10 ¹⁰ cfu 2v	1b
	<i>Bacillus clausii</i>	2x10 ⁹ spore 3v	1b
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5x10 ¹⁰ cfu 1 o 2v	1b
Prevenzione AAD bambini	<i>S. boulardii</i> , ceppo di <i>S. cerevisiae</i>	250 mg 2v	1a
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ cfu 1 o 2v	1b
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ cfu/g di formula	1b
	<i>L. rhamnosus</i> GG (ceppo E/N, Oxy e Pen)	2 x 10 ¹⁰ cfu 2v	1b

2v, 2 volte; 3v, 3 volte.
Fonte: Guarner F, et al.²⁰

5. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

L'obiettivo condiviso da tutti gli addetti ai lavori della filiera dei probiotici è garantire una scelta consapevole e informata dell'utilizzatore finale, che spesso non ha gli strumenti per distinguere tra le varie proposte sul mercato. Alla luce della complessiva visione presentata in questo documento, un maggiore coinvolgimento di professionisti della salute nella filiera potrebbe garantire il conseguimento di questo obiettivo, scongiurando sopravvalutazioni e falsi miti da parte del consumatore o al contrario minimizzando sull'opportunità di una proposta di "salute".

Un consiglio razionale da parte del farmacista passa quindi attraverso la conoscenza dello stato dell'arte e una maggiore interazione con il produttore che, indipendentemente dalle prospettive future, ad oggi è il suo unico interlocutore.

L'auspicio per il futuro è che il farmacista possa avvalersi di strumenti ad hoc, al passo con la continua evoluzione della "scienza dei probiotici", che rendano fruibile tale conoscenza e ne suggeriscano l'applicazione nella pratica quotidiana.



BIBLIOGRAFIA

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization (FAO/WHO). Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO Food and Nutrition Paper 85. Disponibile online all'indirizzo: <ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf> (ultimo accesso 20 febbraio 2017).
2. Ministero della Salute. Linee Guida Probiotici e Prebiotici. Revisione maggio 2013. Disponibile online all'indirizzo: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf (ultimo accesso 20 febbraio 2017).
3. Integratori Italia. Review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche. Prima edizione, 2016.
4. Aureli P, Fiore A, Scalfaro C, et al. National survey outcomes on commercial probiotic food supplements in Italy. *Int J Food Microbiol* 2010;137:265-73.
5. Patrone V, Molinari P, Morelli L. Microbiological and molecular characterization of commercially available probiotics containing *Bacillus clausii* from India and Pakistan. *Int J Food Microbiol* 2016;237:92-7.
6. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, et al. Microbial characterization of probiotics--advisory report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1479-504.
7. Gueimonde M, Sánchez B, G de Los Reyes-Gavilán C, Margolles A. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Front Microbiol* 2013;4:202.
8. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
9. Fredua-Agyeman M, Gaisford S. Comparative survival of commercial probiotic formulations: tests in biorelevant gastric fluids and real-time measurements using microcalorimetry. *Benef Microbes* 2015;6:141-51.
10. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr* 2011;6:261-74.
11. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, et al. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000;84:197-215.
12. Gueimonde M, Sánchez B. Enhancing probiotic stability in industrial processes. *Microb Ecol Health Dis* 2012, doi: 10.3402/mehd.v23i0.18562.
13. Rodríguez JM. Probiotics: from the lab to the consumer. *Nutr Hosp* 2015;31:33-47.
14. Del Piano M, Carmagnola S, Andorno S, et al. Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 Suppl 1:S42-6.
15. Das S, Bhattacharjee D, Manna A, et al. Effect of different excipients and packaging materials on commercial preparation of probiotic formulation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences & Research* 2014;5:1830.
16. Ministero della Salute, Linee di indirizzo sugli strumenti per concorrere a ridurre gli errori in terapia farmacologica nell'ambito dei servizi assistenziali erogati dalle Farmacie di comunità, Maggio 2014. Disponibile online all'indirizzo: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2189_allegato.pdf (ultimo accesso 20 febbraio 2017).
17. EFSA. Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal* 2016, doi:10.2903/j.efsa.2016.4369.

18. Agrawal A, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *BMJ* 2006;332:280-3.
19. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009;9:15.
20. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:468-81.
21. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3072-84.
22. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:897-906.
23. Wan LY, Chen ZJ, Shah NP, El-Nezami H. Modulation of Intestinal Epithelial Defense Responses by Probiotic Bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:2628-41.
24. Perdigon G, Alvarez S, Medina M, et al. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on IgA producing cells associated to bronchus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999;12:97-102.
25. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S224-33.
26. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.

