

Saccharomyces boulardii: farmacologia e meccanismo d'azione come probiotico

Alessandra Graziottin

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org*

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Agricoltura e l'Alimentazione (FAO) definiscono i probiotici come «microrganismi vivi e vitali che, somministrati in quantità adeguate, producono un effetto benefico per la salute dell'ospite» (Marteau et al, 2006).

I probiotici sono presenti negli alimenti o disponibili come sostituti alimentari, integratori dietetici, nutraceutici, farmaci da banco o farmaci da prescrizione. Si possono classificare come:

- agenti probiotici **batterici**;
- agenti probiotici **non batterici**.

Identikit del Saccharomyces boulardii

Tra i probiotici non batterici, l'unico è il *Saccharomyces boulardii* (Sb). Sb è l'unica specie di **lievito terapeutico** il cui beneficio come **probiotico** sia stato dimostrato (Marchand e Vandenplas, 2000).

I probiotici sono **ceppo-specifici**: ogni ceppo ha proprietà diverse che devono essere dimostrate in adeguati studi in vitro ed in vivo. Per esempio, *Lactobacillus rhamnosus* GG non ha le stesse proprietà di *Lactobacillus reuteri*. Oppure, *S. cerevisiae* è presente nella maggior parte delle infezioni causate da lieviti dell'ordine dei Saccaromiceti, ma in queste infezioni non si è mai riscontrato *Saccharomyces boulardii* (Fransisco et al, 2008; Malgoire et al, 2005).

Saccharomyces boulardii è un lievito non patogeno che esercita un effetto di **antagonista diretto** su molti patogeni. Fu scoperto negli anni Venti in Indocina, da Henry Boulard, che lo isolò dai frutti di lychee e di mangostano; fu usato per la prima volta in Francia agli inizi degli anni Cinquanta, per la cura della diarrea.

Nonostante il *Saccharomyces boulardii* sia correlato a *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), differisce da quest'ultimo per quanto riguarda le proprietà tassonomiche, metaboliche e genetiche (il *S. cerevisiae* è destinato esclusivamente alla fermentazione della birra).

Sb è utilizzato come probiotico in forma liofilizzata (*S. boulardii* Iyo Biocodex

Francia) per la prevenzione e il trattamento della diarrea a varie eziologie.

Fino ad ora sono stati pubblicati oltre 40 studi clinici e più di 40 studi farmacologici sul *Saccharomyces boulardii* (McFarland, 2010).

Grazie a tale disponibilità di evidenze cliniche, Sb è raccomandato dalla Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) per il trattamento di tutti i tipi di diarrea acuta del bambino (Guarino et al, 2014).

Proprietà farmacocinetiche

Le classiche proprietà farmacocinetiche di assorbimento, metabolismo, distribuzione ed eliminazione dei probiotici non si riscontrano con Sb, perché transita nell'intestino e **non è né assorbito né metabolizzato** (Graff et al, 2008).

Possiamo riassumere le **proprietà farmacocinetiche** di Sb nel modo seguente:

- assorbimento: somministrato per via orale, transita nell'intestino vivo e vitale, senza essere assorbito;
- metabolismo: raggiunge le concentrazioni steady-state entro 3 giorni;
- distribuzione: con la somministrazione orale non si riscontra colonizzazione;
- eliminazione: avviene 5 giorni dopo aver interrotto l'assunzione del farmaco (Blehaut et al, 1989; McFarland 2010).

I **meccanismi d'azione** di Sb si possono classificare secondo le sedi in cui esso esplica la sua azione (Elmer et al, 2007; Boirivant et al, 2007; Pothoulakis 2009; Ng et al, 2009; Kelesidis et al, 2012).

Azione luminale (si riferisce all'azione di Sb all'interno del lume):

- Effetto antitossinico
- Attività antimicrobica
- Regolazione della flora intestinale
- Attività metabolica

Azione trofica (si riferisce all'azione di Sb a livello dei villi):

- Azione enzimatica
- Potenziamento delle difese immunitarie nell'ospite

Azione sulla mucosa (si riferisce all'azione di Sb sulla mucosa a livello più profondo):

- Attività antinfiammatoria

Sb raggiunge l'organo bersaglio (il colon), sopravvive a temperature corporea (37 °C), resiste all'ambiente gastrico e agli acidi biliari, e rimane vitale nell'ambiente competitivo del tratto intestinale (McFarland 2010).

Sb è una cellula eucariota e questo gli conferisce una serie di proprietà:

- **è naturalmente resistente agli antibiotici**: non viene da questi inattivato e quindi può essere assunto contemporaneamente (i batteri sono uccisi dagli antibiotici) (Graff et al, 2008);
- **non è in grado di trasferire materiale genetico** (il trasferimento plasmidico – anche della resistenza batterica agli antibiotici – avviene tra batteri) (Guarino et al, 2014);
- **la sua superficie è circa 10 volte superiore a quella dei batteri**: questo comporta alcune specifiche attività, quali competizione dei substrati, ingombro sterico, “effetto calamita” nei confronti dei patogeni (Billoo et al, 2006; McFarland 2010).

Indicazioni cliniche

L'efficacia clinica del *Saccharomyces boulardii* è stata valutata in diversi tipi di **malattie acute**, inclusa la **diarrea da antibiotici** (AAD), le **infezioni da Clostridium difficile** (CDI), l'**infezione da Helicobacter pylori**, la diarrea acuta dell'adulto e del bambino, la diarrea correlata alla nutrizione enterale, la diarrea del viaggiatore, l'infezione da *Vibrio cholerae*, la dissenteria amebica, l'infezione da EHEC, l'infezione da EPEC (McFarland 2010; Kelesidis et al, 2012).

L'efficacia clinica del *Saccharomyces boulardii* è stata valutata in diversi tipi di **malattie croniche**, incluso il morbo di Crohn, la **sindrome dell'intestino irritabile**, la colite ulcerosa, la giardiasi, la colite amebica, l'infezione da *Blastocystis hominis* e la diarrea associata all'HIV (McFarland 2010; Kelesidis et al, 2012).

Per l'impiego più efficace di Sb, il **dosaggio tipico** deve essere > 109/die, la durata del trattamento può variare da 7 giorni a 6 mesi e il probiotico può essere assunto in monoterapia o come terapia aggiuntiva in funzione della patologia (McFarland 2010).

Conclusioni

L'impiego del *Saccharomyces boulardii* nel paziente adulto è supportato dal meccanismo di azione, dal profilo farmacocinetico e dall'efficacia dimostrata in modelli animali e negli studi clinici. Sb presenta un buon profilo di sicurezza. Può essere raccomandato per diverse patologie gastrointestinali che possono contribuire a mantenere e/o peggiorare il dolore vulvare che sia presente in comorbidità.

Bibliografia

- Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4557-4560
- Blehaut H, Massot J, Elmer GW, Levy RH. Disposition kinetics of *Saccharomyces boulardii* in man and rat. *Biopharm Drug Dispos* 1989; 10: 353-36

- Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 679-692
- Elmer GW, McFarland LV, McFarland M. Chapter 1. Introduction. In: *The power of probiotics: improving your health with beneficial microbes*. Binghamton, NY: Haworth Press, 2007: 1-24
- Fransisco G, Khan AG, Garisch J. Probiotics and Prebiotics, *World Gastroenterology Organisation Practice Guideline*. 2008.
- Graff S, Chaumeil JC, Boy P, Lai-Kuen R, Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. *J Gen Appl Microbiol* 2008; 54: 221-227
- Guarino A et European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 J59(1):132-152
- Kelesidis T and Charalabos P. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol* (2012) 5(2) 111–125
- Malgoire JY, Bertout S, Renaud F, Bastide JM, Mallie M. Typing of *Saccharomyces cerevisiae* clinical strains by using microsatellite sequence polymorphism. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1133-1137.
- Marchand J, Vandenplas Y. Micro-organisms administered in the benefit of the host: myths and facts. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;1077-1088
- Marteau P. Factors Controlling the Bacterial Microflora. Definitions and Mechanism of Action of Probiotics and Prebiotics. In: Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B, eds. *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology*. Surrey, UK: John Libbey Eurotext Limited; 2006:37-5
- McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16(18):2202-2222
- Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 300-310
- Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 826-83

Alessandra Graziottin e Filippo Murina
(a cura di)

**ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**



Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa

Milano - 7 APRILE 2017

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 – 8.45 Registrazione

8.45 – 9.00 Introduzione e saluti

9.00 – 9.30 Opening lecture

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

**9.30 – 9.50 Mastociti, infiammazione e comorbidità
nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 – 10.10 Dolore vulvare e dolore gastrointestinale

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 – 10.30 Dolore vulvare e dolore vescicale

Daniele Grassi (Modena)

10.30 – 10.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico

Alessandra Graziottin (Milano)

**10.50 – 11.10 Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica
multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),

Filippo Murina (Milano)

11.10 – 11.30 Discussione

11.30 – 11.50 Coffee Break

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 – 12.10 Nell'infanzia e nell'adolescenza

Metella Dei (Firenze)

12.10 – 12.30 Nelle mutilazioni genitali

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 – 12.50 Nelle comorbidità dermatologiche

Filippo Murina (Milano)

12.50 – 13.00 Discussione

13.00 – 14.00 Lunch

14.00 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

- 14.00 - 14.20 **Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 14.20 - 14.40 **Nel post parto e in puerperio**
Raffaele Felice (Milano)
- 14.40 - 15.00 **In post-menopausa, dopo tumori e cause iatrogene**
Filippo Murina (Milano)
- 15.00 - 15.20 **Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**
Emmanuele Jannini (Roma)
- 15.20 - 15.30 **Discussione**

15.30 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

- 15.30 - 15.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contracccezione e strategie terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 15.50 - 16.10 **Fisioterapia nel dolore vulvare**
Arianna Bortolami (Padova)
- 16.10 - 16.30 **Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.30 - 16.50 **Psicoterapia nel dolore vulvare**
Chiara Micheletti (Milano)
- 16.50 - 17.10 **Terapia antalgica nel dolore vulvare**
Ezio Vincenti (Padova)
- 17.10 - 17.30 **Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**
Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
- 17.30 - 17.45 **Discussione**
- 17.45 - 18.00 **Conclusioni e take home message**
- 18.00 - 18.15 **Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

Microbiota intestinale e dolore vulvare Il ruolo dell'Escherichia coli di Nissle	pag. 120
Xiloglucano: farmacologia e azione di protezione della parete intestinale	pag. 125
Saccharomyces boulardii: farmacologia e meccanismo d'azione come probiotico	pag. 131
Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento della vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa: uno studio randomizzato e controllato	pag. 135