

PROBIOTICI PRE- E POST-OPERATORI E OUTCOME CHIRURGICO

Stefano Uccella¹, Alessandra Graziottin², Chiara Casprini³, Anna Catozzo³, Irene Porcari³

¹ Professore Ordinario, UOC Ginecologia e Ostetricia, AOUI – Università di Verona

² Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona;

Docente, Corso di "Endocrinologia ginecologica, menopausa e sessualità femminile";

Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli;

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano;

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

³ UOC Ginecologia e Ostetricia, AOUI – Università di Verona

Nonostante i continui progressi della medicina, le complicanze post-operative, infettive e non, continuano a essere una causa significativa di morbilità e mortalità. I traumi chirurgici e gli antibiotici profilattici inficiano l'equilibrio del microbiota intestinale, la funzione di barriera dell'intestino e l'omeostasi immunitaria (Ward et al, 2016).

A causa del continuo emergere di batteri multi-resistenti, inoltre, si è reso necessario esplorare metodi preventivi alternativi.

Molti studi clinici hanno dimostrato che si possono migliorare i risultati delle procedure chirurgiche elettive addominali mediante l'utilizzo di probiotici, prebiotici o simbiotici, che hanno le seguenti definizioni:

- i **probiotici** sono «microorganismi vivi che, se somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite» (Hill et al, 2014);
- i **prebiotici** sono «alimenti non digeribili (fibre) che hanno un effetto benefico sull'ospite stimolando selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o un numero limitato di batteri nel colon» (Schrezenmeir e de Vrese, 2001);
- i **simbiotici** sono combinazioni fra prebiotici e probiotici che agiscono in sinergia, generalmente somministrati in forma di alimenti fermentati (Schrezenmeir e de Vrese, 2001).

Modulazione dell'infiammazione tissutale

I probiotici, fra le loro proprietà, rivestono un ruolo nella modulazione della risposta immunitaria, agendo contro l'infiammazione promossa dalla lesione tissutale a seguito dell'intervento chirurgico (Trone et al, 2023).

La risposta immediata del corpo alla chirurgia consiste nell'attivazione del sistema immunitario innato, mediante il richiamo, nel sito di interesse, di cellule infiammatorie e mediante il rilascio di citochine (fra cui IL-1 β , IL-6 e TNF- α), con l'obiettivo di prevenire l'infezione, limitare il danno tissutale ed eliminare le cellule distrutte. Questo stato infiammatorio iniziale, in un secondo tempo, innesca la soppressione del sistema immunitario stesso attraverso la produzione di citochine antinfiammatorie (fra cui IL-1, IL-4 e IL-10) e lipidi bioattivi, proprio al fine di reprimere uno stato iper-infiammatorio che potrebbe ostacolare un'appropriata guarigione (Dąbrowska and Słotwiński, 2014).

La **stabilità del sistema immunitario** è importante per la guarigione dopo l'intervento chirurgico e un'oscillazione eccessiva in entrambe le direzioni può

essere deleteria. Elevati livelli di citochine infiammatorie sono stati collegati, infatti, a stati patologici quali il *delirium* post-operatorio, l'eccessivo catabolismo muscolare, un tempo di degenza prolungato e l'alterazione delle barriere mucose (Trone et al, 2023).

Le citochine aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica e agiscono sull'ippocampo causando *delirium* e declino cognitivo.

L'infiammazione compromette anche la barriera mucosa, permettendo a metaboliti batterici di entrare nella circolazione sistemica (Trone et al, 2023). Esistono prove riguardo l'efficacia dei probiotici nel migliorare l'omeostasi delle mucose, attraverso la produzione di butirrato e rafforzando le proteine della giunzione stretta (ad esempio, occludina e claudina 3) (Camilleri 2021).

In pazienti affetti da cancro del colon-retto, è stato inoltre dimostrato che alti livelli di citochine infiammatorie promuovono la progressione maligna e aumentano la probabilità di recidiva dopo intervento chirurgico (West et al, 2015).

In uno studio randomizzato che confrontava gli effetti della somministrazione di probiotici contenenti *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* per 6 mesi dopo intervento chirurgico per neoplasia del colon-retto vs placebo, si è riscontrata una significativa riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22) nel gruppo di pazienti trattato con probiotici (Zaharuddin et al, 2019).

La funzione antinfiammatoria dei probiotici fornisce quindi una potenziale opzione terapeutica per migliorare i risultati della chirurgia.

Prevenzione dell'infezione del sito chirurgico

L'infezione del sito chirurgico costituisce il principale motivo di riammissione ospedaliera dopo un intervento. Prove recenti indicano che i patogeni possono avere origine anche in siti distanti dalla ferita chirurgica. Alverdy e colleghi hanno infatti proposto l'ipotesi del "cavallo di Troia", secondo cui i batteri della cavità orale o del tratto gastrointestinale possono essere assorbiti dalle cellule immunitarie e viaggiare mediante il circolo verso il sito della ferita chirurgica, causandone l'infezione (Alverdy et al, 2020).

La **somministrazione di probiotici** potrebbe quindi agire attraverso la modificazione del microbioma orale e gastrointestinale residente, riducendo le infezioni della ferita dopo l'intervento chirurgico.

Una metanalisi di studi randomizzati controllati (Chowdhury et al, 2020) ha evidenziato che i simbiotici, somministrati sia prima che dopo interventi di chirurgia addominale, riducono le complicanze infettive post-operatorie, la degenza ospedaliera e la durata dell'uso di antibiotici.

Studi futuri dovrebbero prendere in considerazione valutazioni specifiche dei ceppi per determinare le formulazioni e le tempistiche di somministrazione ottimali.

Probiotici e chirurgia ginecologica

Un recente studio randomizzato ha indagato l'efficacia e la sicurezza del probiotico *Bacillus Coagulans* TBC169 nel promuovere il recupero della funzionalità intestinale dopo chirurgia laparoscopica ginecologica (Li et al, 2022).

Sono stati osservati un migliore recupero della funzionalità intestinale e una minore incidenza di eventi avversi post-operatori nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato *Bacillus Coagulans* TBC169.

Prevenzione della deiscenza anastomotica

La tensione, la perfusione tissutale, la tecnica dell'anastomosi e l'alimentazione del paziente sono state studiate come possibili fattori coinvolti nella deiscenza anastomotica.

Alverdy e colleghi hanno dimostrato che la disbiosi microbica intestinale contribuisce a ottenere esiti chirurgici avversi; l'eccessiva presenza intestinale di *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa* contribuisce allo sviluppo della deiscenza anastomotica. Questi microrganismi, infatti, favoriscono un'elevata attività della collagenasi e l'attivazione della metalloproteasi-9 della matrice, che porta a lisi del collagene (Shogan et al, 2015).

Viceversa, la presenza di batteri benefici riduce la numerosità di quelli promuoventi la lisi del collagene, traducendosi quindi in una strategia per ridurre l'incidenza di deiscenza anastomotica.

Uno studio randomizzato in doppio cieco, che confrontava pazienti sottoposti a chirurgia coloretale che ricevevano una formulazione probiotica a quattro ceppi vs placebo, ha riscontrato un'incidenza di deiscenza anastomotica dell'1,2% nel gruppo dei pazienti con probiotici vs l'8,8% nel gruppo placebo (Kotzampassi et al, 2015).

Bibliografia

- Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(3):e38-43. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30756-X.
- Camilleri M. Human intestinal barrier: effects of stressors, diet, prebiotics, and probiotics. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021; 12(1): e00308. doi: 10.14309/ctg.0000000000000308.
- Chowdhury AH, Adiamah A, Kushairi A, Varadhan KK, Krznaric Z, Kulkarni AD, Neal KR, Lobo DN. Perioperative Probiotics or Synbiotics in Adults Undergoing Elective Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2020 Jun;271(6):1036-1047. doi: 10.1097/SLA.0000000000003581.
- Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(4):532-537. doi: 10.5114/ceji.2014.47741.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. 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 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10.
- Kotzampassi K, Stavrou G, Damaraki G, Georgitsi M, Basdanis G, Tsaousi G, Giamarellos-Bourboulis EJ. A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications After Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World J Surg.* 2015 Nov;39(11):2776-83. doi: 10.1007/s00268-015-3071-z.
- Li Z, Guan Z, Bai N, Yan Y, Niu Z, Xu J, Gao W, Chen W. *Bacillus coagulans* TBC169 probiotics for the recovery of intestinal function after gynecological laparoscopic surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharm.* 2022 Dec;44(6):1287-1295. doi: 10.1007/s11096-022-01451-2. Epub 2022 Jul 27. Erratum in: *Int J Clin Pharm.* 2022 Nov 2; PMID: 35882823.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):361S-364S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.361s.
- Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsher B, Luo J, Klabbbers R, Hancock LE, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015 May 6;7(286):286ra68. doi: 10.1126/scitranslmed.3010658.

- Trone K, Rahman S, Green CH, Venegas C, Martindale R, Stroud A. Synbiotics and Surgery: Can Prebiotics and Probiotics Affect Inflammatory Surgical Outcomes? *Curr Nutr Rep*. 2023 Jun;12(2):238-246. doi: 10.1007/s13668-023-00464-1. Epub 2023 Mar 30.
- Ward T, Nichols M, Nutter J. Can Probiotics Improve Your Surgical Outcomes? *Plast Surg Nurs*. 2016 Apr-Jun;36(2):74-7. doi: 10.1097/PSN.000000000000143.
- West NR, McCuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):615-629. doi: 10.1038/nri3896.
- Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):131. doi: 10.1186/s12876-019-1047-4.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>