

Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

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

www.fondazionegraziottin.org

I probiotici sono definiti come **“microrganismi vivi che, se consumati giornalmente in quantità e per un tempo adeguati, sono capaci di indurre specifici effetti benefici sulla salute dell’ospite”** (Joint FAO/WHO Expert Consultation 2001).

Nella donna, l’utilizzo dei probiotici in campo genitourinario si è prevalentemente concentrato nella prevenzione e trattamento delle infezioni vaginali batteriche e da candida, e nelle infezioni batteriche urinarie.

Gli ecosistemi vaginali

Il razionale per l’uso dei **lattobacilli probiotici** in tali condizioni si basa sul ruolo regolatore svolto dal microbiota normalmente presente in vagina e la necessità di ripristino di tale microbiota per ridurre il rischio di infezione.

Le recenti metodiche basate sull’analisi delle sequenze geniche hanno mostrato come il microbiota vaginale sia largamente colonizzato da lattobacilli (Ma et al 2012), e in particolare il **Lactobacillo *Jensenni*, *Iners* e *Crispatum***. Quando queste specie di lattobacilli è sostituita da un differente mix di batteri anaerobi, il pH vaginale aumenta (il valore ottimale è $<4,5$), si rompe l’equilibrio tra i microrganismi esistenti nel microbiota vaginale e la crescita di *Candida* o dei germi implicati nella vaginosi batterica è facilitata.

La **terapia antibiotica, i contraccettivi orali, il diabete mellito e frequenti rapporti sessuali sono fattori che possono facilitare un’alterazione del microbiota**. Lattobacilli si trovano comunemente a livello dell’epitelio vaginale anche di donne con vaginite. Tuttavia, la composizione di specie e/o ceppi di lattobacilli è differente tra le donne sane e quelle con infezione vaginale. D’altra parte, in alcune donne, la limitata presenza di Lattobacilli spp nel microbiota non causa vaginosi (Ma B et al 2012).

Il **microbiota vaginale cambia nelle diverse età e condizioni della donna**: ad esempio le donne in pre-menopausa sono più frequentemente caratterizzate dalla presenza di *L. gasseri* e le donne in post menopausa dal *L. crispatum* e *Iners* (Brotman et al 2013). La **gravidanza è a sua volta caratterizzata frequentemente da una alterazione del microbiota** (Romero et al 2014).

Il microbiota vaginale è condizionato anche da fattori propri dell’ospite, ad esempio il *L. spp* è più spesso predominante tra le donne bianche ed il *L. iners* tra le ispaniche e le nere (Ma et al 2012).

Il biofilm e il ruolo dei lattobacilli nel trattamento delle infezioni vaginali

L'esperienza clinica ha insegnato che il trattamento dei germi con farmaci antibiotici spesso non risolve il quadro clinico dell'infezione vaginale e, in particolare, la problematica delle **recidive**.

Una possibile ragione di tali fallimenti è la recente osservazione che i patogeni in vagina si presentano non in colonie isolate (come isole), ma si organizzino in un **biofilm che protegge i germi dagli antibiotici** (Peters et al 2012; Verstraelen e Swidsinski 2013) e **dalle difese immunitarie**. Ad esempio, è stato mostrato come un denso biofilm creato da *G. vaginalis* e *Atopium* sia presente in donne con vaginosi batterica (Swidsinski et al 2005).

In un elegante studio, la terapia con metronidazolo ha mostrato un effetto nel creare rotture del biofilm, ma non di eliminarlo. L'associazione con *L. reuteri* RC14 e *ramnosus* GR 1 ha mostrato la capacità di modificare profondamente il biofilm con maggior efficacia del trattamento (Mcmillan et al 2011).

Un lattobacillo che colonizza la vagina tenderà a non permettere lo sviluppo di altre specie. Affinché tale azione persista nel tempo è importante che il Lattobacillo sia:

- **in quantità sufficiente per competere con altri patogeni,**
- **in grado di produrre a sua volta un biofilm necessario per consolidare la colonizzazione,**
- **in grado di sopravvivere ad un pH e una temperatura che non sia quella per esso ottimale, e infine**
- **riesca a resistere ai più comuni trattamenti per la vaginosi batterica.**

Tali capacità sono differentemente presenti nei vari ceppi. Ad esempio, tali caratteristiche si sono osservate in uno studio in vitro che ha valutato il *Lactobacillus plantarum*, in cui è stato dimostrato che tale ceppo è stato in grado di **crescere in terreni tamponati tra pH 4 e 6,5 e a temperature di 30, 37, e 43°C** (Dho et al 2003). Il *L plantarum* ha inoltre evidenziato la **capacità di produrre biofilm** (Dho et al 2003).

Un altro importante fenomeno è quello della **coaggregazione** (Boris et al 1998). La **coaggregazione di lattobacilli con la Candida** può essere importante anche per la profilassi contro le infezioni vaginali, impedendo il legame della stessa *Candida* ai recettori dell'epitelio vaginale.

L'aderenza all'epitelio della mucosa vaginale è un importante fattore di virulenza della *Candida albicans*: quindi, riducendone l'adesione si possono impedire le vaginiti da *Candida*. Ad esempio, il *L Plantarum* ha dimostrato la capacità di interferire con l'adesione della *Candida Albicans* in modo competitivo (Culici et al 2004). Tale meccanismo probabilmente gioca un ruolo nello spiegarne l'efficacia clinica. Uno studio clinico effettuato su 476 pazienti con vulvovaginite da candida sintomatica non com-

plicata, di età compresa tra 18 e 45 anni, ha dimostrato che il **Lactobacillus Plantarum P17630**, aggiunto al trattamento con fluconazolo orale, è in grado di aumentare l'effetto terapeutico del farmaco e di prevenire gli episodi di recidiva. Dopo 4 settimane, l'83% delle pazienti non ha avuto ricadute e, dopo 4 mesi, la percentuale di non ricaduta dell'infezione è salita al 90% (Carriero et al 2007).

Infine, alcune sostanze prodotte da ceppi di lattobacilli hanno un effetto inibitorio sulla crescita di patogeni. Ad esempio Okkers et al (1999) hanno rilevato che "pentocin TV35b", un peptide batteriocina-like isolato dal **Lactobacillus pentosus**, ha inibito la crescita di *Candida albicans*.

Alterazioni del microbiota vaginale in gravidanza

Un tema di grande rilievo in termini clinici, per gli importanti impatti di salute, è la problematica delle **alterazioni del microbiota vaginale** fino a franche **infezioni vaginali in gravidanza**.

Infatti vi è una chiara associazione tra alterazioni del microbiota vaginale e:

- **insorgenza di vaginosi batterica**
- **vaginosi anaerobica e**
- **rischio di parto pretermine da amnionite, spesso subclinica.**

Un'alterazione della flora vaginale, con riduzione dei lattobacilli, si osserva in circa il 25% delle gravidanze (Koumans et al 2011).

Sebbene in molti casi nel corso della gravidanza si osservi la ricostituzione della normale flora vaginale, in alcuni casi una **flora alterata persistente** aumenta il **rischio di parto pretermine**. Il trattamento con **lattobacilli** si è dimostrato efficace in studi clinici controllati nel **ridurre il rischio di alterazioni cervicali**, che a loro volta sono associate a un maggior rischio di parto pretermine (Stojanovic et al 2012).

Inoltre, recentemente, è stato osservato come il microbiota intestinale/ fecale giochi un ruolo nella "programmazione" metabolica e immunologica del feto e del neonato. Lungo questa linea, una recente metanalisi che ha incluso 7 studi randomizzati ha documentato come i **probiotici in gravidanza riducano significativamente l'incidenza di:**

- **diabete gestazionale**
- **preeclampsia,**

aprendo importanti sviluppi nella prevenzione di tali condizioni (Lindsay et al 2013).

Va al proposito ricordato come numerosi studi abbiano documentato come un trattamento con **probiotici in gravidanza riduca il rischio di dermatite atopica del neonato e nei primi anni di vita.**

Conclusioni

La conoscenza del microbiota vaginale e dei meccanismi con i quali i **lattobacilli** agiscono nel mantenere una adeguata "salute" dell'ecosistema

vaginale è uno dei principali aspetti di novità nella comprensione dei meccanismi patogenetici delle infezioni genitali.

Differenti lattobacilli possono avere profili di efficacia differente in accordo alle loro capacità di interagire con il microbiota vaginale. La comprensione di queste differenze e, di conseguenza, la definizione del profilo di efficacia clinica ha importanti ricadute cliniche, in particolare con riferimento al rischio di parto pretermine.

Bibliografia

- Boris S, Suarez J, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal Lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998; 66: 1985-9.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosh D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2013; oct 21 (Epub ahead of print)
- Carriero C, Iezzi V, Mancini T, Selvaggi L. Vaginal capsules of lactobacillus plantarum P17630 for prevention of relapse of candida vulvovaginitis: an Italian multicentre observational study. *Int J Probiotics and Prebiotics* 2007; 2:155-162
- Culici M, Dalsasso M, Braga PC. Adhesion of Lcatobacillus plantarum P17630 to vaginal epithelial cells and its influence on *Candida albicans* adhesion *Giornale Italiano di Microbiologia Medica, Odontoiatrica e Clinica* 2004; VIII:34-41
- Dho G, Marchese A, Debbia EA. Microbiological Characteristics of Lactobacillus Plantarum P17630 contained in vaginal suppositories *Giornale Italiano di Microbiologia Medica Odontoiatrica e Clinica* 2003; VII:102-108
- Koumans E, Iane S, Aubry R, DeMott K, Webster N, Levandowski B, Berman S, Markowitz L. Evaluation of Syracuse Healthy Start's program for abnormal flora management to reduce preterm birth among pregnant women *Mat Child Health J* 2011; 15:1020-28
- Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:772-778
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease *Annu Rev Microbiol* 2012; 66:171-89
- Mcmillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, Fu J, Abbas A, Dang T, Miller W, Reid G. Disruption of urogenital biofilms lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011, 86:58-64
- Okkers DJ, Dicks LM, Silvester M et al. Characterization of pentocin TV35b, a bacteriocin-like peptide isolated from *Lactobacillus pentosus* with a fungistatic effect on *Candida albicans*. *J Appl Microbiol* 1999; 87: 726-34.
- Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'MayGA, Costerton JW, Shirtliff ME. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:193-213
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. American Córdoba Park Hotel, Córdoba, Argentina, 1-4 October 2001. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chemsathong P, Miranda J, Chaivorapongsa Ravel J. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2:4
- Stojanovic N, Plecas D, Plesinac S. Normal vaginal disorders and applications of probiotics in pregnancy *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:325-33
- Swidsinski A, Mending W, Loenig-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis *Obstet Gynecol* 2005; 106:1013-1023
- Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:86-89

Alessandra Graziottin

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA E SESSUOLOGIA MEDICA



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe³⁺-EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositole e chiro-inositole: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvare	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'ejaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'ejaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101