

## Agenti probiotici nelle infezioni genitourinarie

**Lino Del Pup**

UO Oncologia Ginecologica  
Istituto Nazionale Tumori  
Centro di Riferimento Oncologico  
Aviano (PD)

*Il ricorso ai lattobacilli in somministrazione vaginale ed eventualmente in associazione con estrogenoterapia locale riveste un interesse terapeutico nei casi di persistenza delle infezioni genitourinarie, ma anche per consolidare i risultati ottenuti con le terapie convenzionali e per ricostituire il fisiologico ecosistema vaginale*

I sintomi quali bruciori, disturbi urinari e dispareunia vengono in genere ritenuti di origine microbica e trattati empiricamente con farmaci antimicrobici e spesso con gli antimicotici. La terapia però spesso si dimostra inefficace e il medico si trova di fronte a persistenza dell'infezione, ad alterazioni della flora genitale e intestinale, a resistenze antimicrobiche e ricorrenza delle infezioni.

Il fallimento terapeutico non è tanto dovuto a inefficacia dell'agente chemioterapico, ma piuttosto all'abuso, all'autosomministrazione inadeguata e al sottodosaggio; inoltre molto spesso non vengono tenuti in adeguata considerazione le alterazioni della flora vaginale, il suo ripristino e l'eventuale ruolo dell'ipotrofia vaginale nelle donne in menopausa.

La vagina è naturalmente colonizzata, soprattutto da diverse specie di lattobacilli che mantengono il pH acido, producendo acido lattico, oltre che perossido di idrogeno e batteriocine e competono per la nutrizione con gli altri microrganismi.

Per questi motivi essi aiutano a prevenire la colonizzazione vaginale da parte di microrganismi opportunisti o patogeni e ad evitare il successivo sviluppo dell'infezione.

La flora vaginale normale può tuttavia subire importanti alterazioni per una moltitudine di fattori, per esempio i trattamenti antibiotici, l'uso di dispositivi intrauterini, i rapporti sessuali, una scorretta igiene intima con abuso di prodotti non adeguati e di biancheria in fibra sintetica o di indumenti troppo stretti.

Inoltre la flora vaginale può venire alterata anche da variazioni dei li-

velli estrogenici dovuti a pillola anticoncezionale, gravidanza, postparto e allattamento, menopausa e terapie ormonali o da patologie quali il diabete e i deficit immunologici. I germi estranei che per i suddetti motivi riescono a sostituire la popolazione microbica residente tendono a impedire ai lattobacilli di ricolonizzare l'habitat originale.

### ■ Lattobacilli vaginali a scopo terapeutico

Sulla base di queste evidenze è stata quindi proposta e valutata la somministrazione di lattobacilli esogeni ad applicazione locale.

Una recente review ha tentato di valutare l'efficacia dei lattobacilli analizzando undici studi randomizzati e controllati, che hanno studiato il loro ruolo nel trattamento della vaginosi batterica e delle infezioni ricorrenti urinarie.

In due studi l'efficacia sul trattamento della vaginosi batterica è risultata doppia rispetto ai controlli, ovvero 60% (P=0.004) e 88% (P<0.005) dopo un mese. Uno studio ha riportato una riduzione del 35% rispetto al placebo (P=0.004). Dei quattro trial riguardanti l'efficacia sulle infezioni ricorrenti urinarie, in uno vi è stata una riduzione del 73% rispetto all'anno precedente (P=0.001). Altri 7 studi non hanno dimostrato un'efficacia, probabilmente in quanto vi sono importanti difetti metodologici e dubbi sulla stabilità dei prodotti, sulle dosi e sull'effetto di specifici ceppi.

La scelta dei lattobacilli vaginali a scopo terapeutico per potere essere realmente efficace deve infatti sod-

disfare alcune fondamentali caratteristiche quali:

- la quantità adeguata di lattobacilli;
- la capacità di produrre biofilm, fattore importante per il consolidamento della colonizzazione;
- la sopravvivenza a un pH e a una temperatura diversa da quella fisiologica o comunque non ottimale per i lattobacilli;
- la capacità di resistere agli antibiotici più spesso utilizzati nella terapia delle infezioni della cavità vaginale.

### ■ *Lactobacillus plantarum* P17630

Queste caratteristiche sono presenti negli ovuli a uso vaginale contenenti uno dei principali microrganismi utilizzati come agenti probiotici, il *Lactobacillus plantarum* P17630 che è stato selezionato sulla base delle particolari caratteristiche di questo ceppo, come l'elevata adesività alle cellule dell'epitelio vaginale, la sua vitalità e capacità riproduttiva a temperatura corporea e a diversi pH, la notevole carica batterica iniziale e la sua totale assenza di tossicità.

Isolato dalla cavità vaginale di donne sane, il *Lactobacillus plantarum* P17630 pur non essendo il principale costituente della flora lattobacillare vaginale, ha un interesse terapeutico per le motivazioni di seguito elencate.

Esso è in grado di crescere con una carica batterica sui terreni tamponati a pH oscillanti tra 4.0 e 6.5 media di  $4 \times 10^8$  CFU/ml, quindi non richiede l'associazione con acidificanti vaginali. Inoltre, esso produce un biofilm che consente ai microrganismi di essere immersi in una matrice polisaccaridica, che fornisce prote-

zione dall'attività degli antibiotici, dalla fagocitosi, dall'attività degli anticorpi e del complemento. Grazie al glicocalice i lattobacilli possono svilupparsi senza essere totalmente eliminati dalle difese dell'ospite, ma non riescono a crescere in modo eccessivo dando essi stessi disturbi. Oltre a ciò essi limitano o impediscono la colonizzazione di altri germi e quindi proteggono e mantengono l'equilibrio dell'ambiente vaginale.

Inoltre il *Lactobacillus plantarum* P17630 è in grado di crescere anche in presenza di antibiotici quali la vancomicina (12 mg/L) e teicoplanina ed è resistente a norfloxacina, fosfomicina, metronidazolo, clindamicina, fluconazolo e voriconazolo. A concentrazione adeguata ( $3 \times 10^8$  cellule/ml) esso aderisce alle cellule vaginali umane e significativamente inibisce l'adesione della *Candida albicans* alle cellule vaginali in modo competitivo. Pertanto le recidive di candidosi sono meno frequenti.

Il *Lactobacillus plantarum* P17630 può quindi ripristinare o mantenere la flora batterica vaginale fisiologica e prevenire i sintomi e le conseguenze della colonizzazione vaginale da parte di microrganismi opportunisti o patogeni. Può essere usato al termine di un trattamento antibiotico o antimicotico, per consolidare i risultati ottenuti e ricostituire il fisiologico ecosistema vaginale.

### ■ Associazione lattobacilli ed estrogenoterapia locale

I disturbi urogenitali da carenza di estrogeni, frequenti nelle donne in peri e postmenopausa, si associano a una riduzione della flora lattobacillare rispetto alla flora contaminante di origine enterica.

Questi sintomi spesso non sono dichiarati al medico, sono trattati con antimicrobici o sono erroneamente ritenuti disturbi non meritevoli di trattamento estrogenico, spesso per ingiustificati timori dei rischi valutati in base agli studi sulla terapia ormonale sistemica, ma sovrastimati se si riferiscono ai prodotti topici. L'estrogenoterapia locale ha dimo-

strato di ripristinare la microflora vaginale senza la necessità di aggiungere i lattobacilli. Nei casi in cui questo non si ottiene o è necessario un effetto di riequilibrio-protezione più rapido e marcato si possono combinare lattobacilli ed estriolo per via vaginale. Questo è utile nel trattare le vaginosi batteriche e nel ripristinare la flora vaginale lattobacillare dopo trattamento locale e/o sistemico con farmaci antibiotici o chemioterapici, particolarmente se vi è ipotrofia vaginale.

A tal fine esistono prodotti topici vaginali combinati a dosi fisse di lattobacilli e di estriolo a bassissimo dosaggio (0.03 mg) da usare alla dose di 1-2 ovuli al dì per 6-12 sere.

Uno schema probabilmente più efficace e versatile è l'utilizzo per esempio di ovuli di estriolo in formulazione depot, alla dose di un ovulo una sola volta alla settimana da proseguire per cicli di almeno 6 mesi. Questo ha il vantaggio di essere prescrivibile a carico del Servizio sanitario nazionale in fascia A.

All'inizio della terapia si possono associare gli ovuli di *Lactobacillus plantarum* P17630 uno alla sera per sei sere nei giorni seguenti a quello

in cui si usa l'estriolo. La terapia combinata lattobacilli ed estriolo si può proseguire per una-due settimane e ripetere periodicamente al bisogno.

Questa terapia a combinazioni variabili ha diversi vantaggi che la rendono più adattabile alle specifiche esigenze di ciascuna paziente. Se per esempio si desidera migliorare soprattutto il trofismo vaginale la dose di estriolo può anche arrivare a due ovuli depot settimanale (7 mg) contro la dose massima settimanale di 0.42 mg delle associazioni a schema fisso. Se serve proseguire con il solo estriolo basta la singola somministrazione settimanale senza ulteriori lattobacilli.

Le dose può naturalmente essere ridotta a piacimento usando solo una frazione dell'ovulo se vi sono particolari esigenze o controindicazioni relative all'uso di estrogeni, tenuto conto che comunque l'uso di estrogeni vaginali si è sinora dimostrato sicuro.

L'aggiunta di lattobacilli può essere di diversa entità e durata ed essere eventualmente ripetuta basandosi sui dati clinico-anamnestici e sulla misurazione del pH vaginale.

### BIBLIOGRAFIA

- Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on traditional therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1567-76.
- Barbés CS. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care and STDs* 1999; 13: 747-51.
- Barrons R, Tassone D. Use of lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008; 30: 453-68.
- Braga PC et al. Adhesion of *L. plantarum* P17630 to vaginal epithelial cells and its influence on *Candida albicans* adhesion. *GIMMOC* 2004; 8: 1-8.
- Carriero C, Lezzi V, Mancini T. Vaginal capsules of *L. plantarum* p17630 for prevention of relapse of candida vulvovaginitis: an italian multicentre observational study. *Int J Probiotics Prebiotics* 2007; 2: 155-62.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
- Debbia EA et al. Caratteristiche microbiologiche di *Lactobacillus Plantarum* P17630 contenuto in un preparato probiotico per uso vaginale. *GIMMOC* 2003; 7: 102-8.
- Dunne WM. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin Microbiol Rew* 2002; 15: 155-66.
- Klaenhammer TR. Probiotics and prebiotics. In: Food Microbiology and Frontiers. 2<sup>nd</sup> ed. Doyle eds. 2001.797-811.
- Nava S, Garone GP, Colombo D et al. Considerazioni sull'impiego del *L. plantarum* P17630 nella patologia vaginale su base infettivo-infiammatoria. *Riv Ostetr Ginecol Pratica e Med Perin* 2002; 17: 14-19.
- Ozkinay E, Terek MC, Yayci M. et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 2005; 112: 234-40.
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 856-72.
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 437S-443S.
- Vàsquez A, Jakobsson T, Ahmè S et al. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2746-9.