



## Microbiota vaginale: struttura, analisi e strategia batterica d'intervento clinico

Dott. F. Di Pierro

### C'è correlazione tra infezioni urinarie ricorrenti nelle donne e microbiota vaginale e vescicale?

Il microbiota vescicale è costruito sicuramente a partire dal microbiota vaginale, quindi il benessere del microbiota vaginale è l'elemento più importante. In alcuni soggetti, l'infezione vescicale può anche avere un contributo intestinale od orale.

### Quale probiotico è meglio consigliare nelle infezioni da *Chlamydia*?

Nelle infezioni da *Chlamydia*, i *Lactobacillus crispatus* sono considerati quasi una forza della natura. In uno studio pubblicato su *Nature* si mette in luce come tanto più sono assenti i *crispatus*, tanto più è possibile un'infezione da *Chlamydia*. Anche in vitro i *crispatus* hanno letteratura che dimostra come il semplice contatto tenda ad essere profondamente negativo per la *Chlamydia*. Sicuramente in queste infezioni, qualora si verificasse ricorrenza, sarebbe quindi opportuno migliorare il consorzio microbico somministrando **CRISPACT**. Anche in caso di buon successo con la terapia convenzionale, sarebbe saggio andare a vedere com'è fatto il microbiota vaginale perché costituisce un fattore di rischio in quanto i consorzi microbici vaginali costituiscono la base delle infezioni.

### Qual è un test del microbiota vaginale affidabile che può consigliare?

Dichiarando in anticipo il mio conflitto d'interessi posso dire che MyMicrobiota, che dirigo personalmente, sia il laboratorio europeo più capace ad analizzare i consorzi microbici.

### Nelle infezioni croniche delle basse vie urinarie, soprattutto da *E. coli* e *Klebsiella*, non è prima opportuno intervenire con iNatal Duo e dopo Crispact?

L'*E. faecium* L3 contenuto in **INATAL-DUO** è un ceppo al limite dell'aggressività accettabile che è possibile commercializzare perché non presenta fattori di virulenza, e quindi non è patogeno, però è comunque piuttosto aggressivo ed è per questo che può uccidere batteri come *Klebsiella* ed *E. coli*. *E. faecium* L3 è più vicino al comportamento di un medicamento. Il *crispatus* quindi **CRISPACT** invece difficilmente ha un'azione diretta anche se una cosa non esclude l'altra. La verità è che, in una donna ricorrente per *Klebsiella* o *E. coli* vescicale noi dovremmo analizzare il microbiota fecale, analizzare il microbiota vaginale e, avendo questo quadro, decidere in che distretto andare ad agire. Ad esempio, potremmo non trovare *E. coli* o *Klebsiella* nel fecale, quindi negare un'origine intestinale, e constatare che ormai il batterio si trova all'interno della vescica e lì è colonizzato, quindi io devo intervenire cambiando il consorzio vescicale. Per poterlo fare devo agire sulla vagina, ma l'*E. faecium* non vive nella vagina, mentre il *L. crispatus* sì. Quindi sono due strumenti che non sono mutualmente esclusivi. Se co-somministriamo un Crispact con un iNatal-duo questi due ceppi non si guardano nemmeno, ed è stato verificato in vitro. Con **INATAL-DUO** quindi lavorerò molto bene nel caso abbia un serbatoio intestinale di batteri che garantisce la ricorrenza, mentre con Crispact avrò risultati molto buoni quando voglio lavorare su un consorzio, abbassando il rischio della vagina o della vescica di andare incontro a patologia. Inoltre, se devo intervenire per consolidare un microbiota che favorisca

condizioni di fertilità devo trattare con Crispact prima, ma se mi trovo a dover intervenire senza analizzare i consorzi microbici intestinale e vaginale e devo provare a ridurre il rischio di alcune positività, intervengo con uno strumento di terapia batterica simil farmacologico, iNatal Duo.

### **In caso di tampone positivo allo Streptococco beta- emolitico di gruppo B, quando devo iniziare la terapia con iNatal? Per quanto tempo?**

Le linee guida dicono che si deve fare l'antibiotico intra-partum anche se lo *S. agalactie*, evidenziato magari alla 20esima settimana, non c'è più alla 36esima-37esima settimana. Quindi il fatto che io visualizzi una positività e poi cerchi di negativizzarla ha un senso in chiave medica, ma non in chiave antibiotica, in quanto le linee guida dicono che comunque in questi casi l'antibiotico va fatto. Il comportamento più saggio secondo me è semplicemente iniziare a trattare le pazienti, che spesso chiedono un probiotico, con **INATAL**. Autori russi e italiani hanno dimostrato che, rispetto al gruppo dei non trattati, si hanno meno donne con la necessità di fare antibiotico intra-partum trattando preventivamente con iNatal. Se al di fuori della gravidanza io ho una positività a *S. agalactie*, magari in vescica ma totalmente asintomatica, per cui posso anche decidere di non dare l'antibiotico, si può provare lo strumento batterico al posto di quello antibiotico. Se fosse un mio paziente io prescriverei iNatal per 3 mesi perché dopo questo tempo noi sappiamo che le colonizzazioni sono importanti.

### **Perché CRISPACT viene somministrato per via orale e non per via vaginale?**

Crispact può essere utilizzato per via vaginale ed uno studio dimostra che, se usato per 3 giorni consecutivi localmente, in quarta giornata lo si ritrova anche senza somministrazione. Ci sono però due problemi, il primo è di tipo normativo in quanto l'Europa prevede che da maggio 2020 l'azienda farmaceutica che vende un lattobacillo non possa più commercializzarlo dichiarandone un uso locale ma debba essere utilizzato solo per via orale, se non è farmaco. Questo vuol dire solo però che l'azienda dovrà scrivere sul bugiardino di utilizzarlo oralmente, ma il medico può suggerire alla paziente di utilizzarlo localmente. Il secondo problema riguarda la capacità di stabilizzare nuove colonie che è tanto più forte quanto la derivazione del batterio è già derivata da un microbiota primario. Cioè, quando io do un probiotico per bocca e lui colonizza l'intestino, una parte minima di tutti i batteri che io ho dato creeranno una colonia, ma quella colonia non sarà più un probiotico, quanto un batterio vero inserito nell'ecosistema. Se lui trasloca, lo fa come batterio reale, senza uscire da una fase addormentata come succede quando assumiamo una bustina o una capsula. Quindi una colonizzazione vaginale di derivazione intestinale è molto più simile della creazione di un consorzio microbico post-antibiotico: con la terapia orale si ricalca di più un meccanismo naturale.

### **Può rispiegare la relazione tra metronidazolo e Crispact?**

I batteri sono immessi in commercio in relazione della loro caratteristica di profonda antibiotico-sensibilità. Viene fornito per questo un panel di antibiotici ai quali i probiotici devono mostrare sensibilità, e in questo non è stato inserito il metronidazolo. Quando si scopre un batterio resistente ad un antibiotico non compreso in questa lista QPS, si deve verificare la non trasferibilità di questa resistenza per poter immettere in commercio il batterio stesso. Il *L. crispatus* M247 contenuto in **CRISPACT** è stato messo in commercio perché la sua resistenza a metronidazolo è non trasferibile. Quindi questo batterio, in maniera casuale, ha acquisito una resistenza al metronidazolo intrinseca. La co-somministrazione con questo antibiotico tende a favorire l'M247, in quanto gli altri batteri presenti in vagina invece sono sensibili. La stessa cosa

è stata riscontrata per l'acido bórico, Crispact risulta resistente anche a questo principio attivo. Quindi possiamo pensare di favorire un momento colonizzante somministrando ad una donna che ad esempio ha un'infezione da fungo ricorrente, la sera ovuli di acido bórico e al mattino **CRISPACT**, in modo che s'incune meglio all'interno del microbiota vaginale. Se invece ho una donna con infezioni ricorrenti ad esempio da *Gardnerella*, posso pensare di trattarla co-somministrando metronidazolo e Crispact, per lo stesso principio di prima.

**In caso di PMA, dove bisogna rispettare dei tempi brevi prima del transfer, Crispact solo per via orale è sufficiente o bisogna implementare con l'utilizzo anche locale?**

Non condivido innanzitutto l'approccio, in quanto la letteratura dice che l'impianto e la fertilità sono favoriti da un ecosistema ricco di *crispatus*. Io immagino che un domani le PMA possano muoversi in un modo molto diverso, cioè che non partano subito con i tentativi, ma che lo facciano solo se il consorzio delle donne arruolate è già un CST I consolidato. Se non lo è, io prima devo fare diventare la donna CST I e poi comincio il percorso. Gli studi dicono che se la donna è un CST IV è molto improbabile che la fecondazione abbia successo, quindi per non perdere tempo e soldi, rendiamo l'evento più probabile cercando di virare il CST sfavorevole in CST I. Chi fa PMA quindi dovrebbe prima analizzare i consorzi vaginali.